

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1935

N°

THÈSE 119

pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Moëdine Assen CADINOUCHE

Né le 15 Décembre 1903, à Port-Louis (Ile Maurice)

Corps cancérigènes Corps cancéricides

**Les données actuelles du problème étiologique du cancer
et leurs conséquences thérapeutiques**

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17
PARIS (V°)

1935



Digitized by the Internet Archive
in 2026

THÈSE
pour le DOCTORAT en MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR

Moëdine Assen CADINOUCHE

Né le 15 Décembre 1903, à Port-Louis (Ile Maurice)

Corps cancérigènes

Corps cancéricides

**Les données actuelles du problème étiologique du cancer
et leurs conséquences thérapeutiques**

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN
17, Rue Cujas, 17
PARIS (V°)

1935

LE DOYEN : M. ROUSSY.

I. — PROFESSEURS

MM.
ROUVIERE.

Anatomie	PROUST.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	Léon BINET.
Physiologie	STROHL.
Physique médicale	DESGREZ.
Chimie médicale	Robert DEBRE.
Bactériologie	BRUMPT.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BAUDOUIN.
Pathologie et thérapeutique générales	CLERC.
Pathologie médicale	CHEVAUSSU.
Pathologie chirurgicale	ROUSSY.
Anatomie pathologique	CHAMPY.
Histologie	TIFFENEAU.
Pharmacologie et matière médicale	LOEPER.
Thérapeutique	TANON.
Hygiène et médecine préventive	BALTHAZARD.
Médecine légale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	FIESSINGER.
Pathologie expérimentale et comparée	M. VILLARET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ACHARD.
Clinique médicale	BEZANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CARNOT.
Clinique des maladies des enfants	Marcel LABBE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEREBoullet.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NOBECOURT.
Clinique des maladies du système nerveux	H. CLAUDE.
Clinique des maladies infectieuses	GOUGEROT.
Clinique chirurgicale	GUILLAIN.
Clinique ophtalmologique	LEMIERRE.
Clinique urologique	CUNEO.
Clinique d'accouchements	GOSSET.
Clinique gynécologique	GREGOIRE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LENORMANT.
Clinique thérapeutique médicale	TERRIEN.
Clinique oto-rhino-laryngologique	MARION.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BRINDEAU.
Clinique propédeutique	COUVELAIRE.
Clinique de la tuberculose	JEANNIN.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	J.-L. FAURE.
Professeurs sans chaire	OMBREDANNE.
	KATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGENT.
	Léon BERNARD.
	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE . Neurologie et Psychiâtrie.
 BENARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD E. ... Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCC Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN .. Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBE (Henri) . Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING
 PETIT-DUTAILLIS. . Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUENU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 SEZARY Dermatologie et syphiligraphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	GUENIOT	Clinique obstétricale
AUBERTIN	Clinique médicale.	LE LORIER	Clinique obstétricale
BRULE	Clinique médicale.	LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale
CHIRAY	Clinique médicale.	METZGER	Clinique obstétricale
DUVOIR	Clinique médicale.		
HARVIER	Clinique médicale.		
LIANI	Clinique médicale.		

MM.	
BASSET	Clinique chirurgicale.
CADENAT	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
MOURE	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A TOUT LE MONDE

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE.

A LISL.

A MA SŒUR.

A MES FRÈRES ET BELLES-SŒURS.

Sincère affection à tous.

A MES AMIS.

A notre Président de thèse M. le Professeur M. LOEPER,

*Professeur à la Faculté de Médecine de Paris,
Médecin de l'hôpital de la Pitié,
Membre de l'Académie de Médecine.*

Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.
Nous lui adressons nos sincères remer-
ciements.

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE PARIS.

INTRODUCTION

Le problème du cancer est de ceux qui ont suscité et qui suscitent encore de nombreuses discussions quant à son étiologie et sa pathogénie. Beaucoup de théories ont été émises mais aucune n'a réussi à éclaircir les données du problème sur des bases scientifiques.

Les efforts des chimistes et biologistes pendant ces dernières années nous ont valu une série de découvertes remarquables sur cette maladie, étayées sur une base clinique et expérimentale indéniable, ce qui manque aux autres théories. De ce fait, nos connaissances sur la question se sont grandement accrues. Ces travaux ont été le point de départ d'une conception scientifique des causes du cancer et il en est résulté une thérapeutique nouvelle basée sur l'étiologie et la pathogénie de la maladie. Jusqu'à présent on n'a pu qu'enlever par le bistouri ou détruire par l'électricité ou les radiations les tumeurs malignes.

Dorénavant, on peut espérer modifier le terrain cancéreux, tant local que général, rétablir le fonctionnement normal des glandes et des humeurs perturbées et surtout détruire ou empêcher d'agir les substances chimiques provoquant le cancer.

Nous nous proposons de passer en revue aussi brièvement que possible les différents travaux qui ont paru

sur la question. Après avoir étudié la cellule cancéreuse, le terrain cancéreux et l'aptitude des tissus à la cancérisation, nous exposerons les recherches des chimistes et biologistes auxquels nous devons les découvertes des carbures cancérigènes. Nous montrerons les conclusions thérapeutiques que l'expérimentation et l'observation clinique ont permis de tirer.

Avant d'entreprendre notre exposé, qu'il nous soit permis de remercier M. le docteur E. Juster de nous avoir inspiré le sujet de ce travail, et de nous avoir bienveillamment aidé dans la documentation et sa mise au point. Nous voulons lui en exprimer toute notre reconnaissance.

HISTORIQUE

Avant de parler des différents agents qui ont été mis en cause pour expliquer l'étiologie du cancer, nous voulons procéder à un court exposé de la question.

Depuis longtemps, bien des auteurs ont supposé que le cancer pouvait être provoqué par l'action chimique d'une ou de plusieurs substances inconnues, capables d'exciter spécifiquement la prolifération cellulaire.

D'abord, ce sont des faits cliniques qui ont attiré l'attention sur les cancers provoqués chez les ouvriers de certaines professions, telles que chez les mineurs de Schneeberg, signalé dès 1607 par Martin Pausa, chez les ouvriers manipulant des produits chimiques, l'aniline, les paraffines, la suie, et enfin chez les ouvriers du goudron et des dérivés du goudron. Des cliniciens ont fait connaître aussi l'action possible du tabac et de l'alcool dans la genèse des tumeurs. Mais ce n'étaient que des faits cliniques et toutes ces constatations n'apportèrent pas d'arguments à l'origine chimique de cancers observés et, en dernière analyse, c'est à la méthode expérimentale que l'on eut recours.

Guidés par les faits cliniques, des expérimentateurs tels que Krebs, avec l'alcool ; Hoffmann, Schreus et Zurehelle, avec le tabac ; Fischer, Wasels, Stoker, Stahr, Leitch, F.C. Wood ont essayé de reproduire les lésions observées à l'aide des agents que l'on suppose cancérigè-

nes; des faits contradictoires et insuffisamment probants furent publiés et les résultats ne furent pas encourageants.

C'est alors que l'on arriva aux goudrons comme agents chimiques cancérigènes. Beaucoup d'auteurs, entre autres Hanau et Bayon, eurent les premiers l'idée de provoquer des cancers expérimentaux par le goudron, mais ils ne prolongèrent pas suffisamment leurs expériences pour obtenir le résultat cherché et, en 1915, les Japonais Yamagiwa et Ichikawa réussirent à produire chez le lapin un cancer par le goudron en 3 ou 4 mois. Peu après, Tsutui, puis Fibiger et Bang, Murray et Woglom, Bloch et Dreyfus, Deelmann et autres chercheurs en tirèrent des déductions biologiques importantes. C'est ainsi qu'il fut prouvé que la seule méthode pratique et sûre de cancérisation expérimentale consiste en application répétée sur la peau des animaux de goudrons cancérigènes.

Ayant pu produire le cancer par le goudron, on chercha à isoler le ou les agents chimiques responsables de la cancérisation; mais il fallut un nombre considérable de recherches, aussi bien physiologiques que chimiques, pour arriver à ce résultat.

D'abord, on tenta vainement d'expliquer le rôle cancérigène des goudrons par leur teneur en arsenic, en composés phénoliques, en amines aromatiques et dérivés azotés, par une action irritative; mais tous les travaux n'avaient pas permis d'identifier le ou les substances cancérigènes sur une ou plusieurs des fractions obtenues.

Seul, un premier fait restait acquis à la suite de tous ces travaux : les fractions à point d'ébullition élevée étaient cancérigènes; Bloch et Dreyfus, Maisin, Widner

et autres montrèrent que les substances actives passent à la distillation entre 370° et 440°. Peu après, il fut prouvé que ces fractions étaient liées aux carbures cycliques neutres, stables à température élevée. Pour avoir le pouvoir cancérigène, la matière première doit être portée à une température optima de pyrogénéation.

Des tentatives de fabrication de ces substances furent pratiquées par Kennaway de 1924 à 1928, seul ou en collaboration avec Sampson, mais l'isolement et la synthèse ne furent obtenus que par Cook en 1931, avec Hieger et Kennaway, à la suite de patientes recherches qui amenèrent la découverte des hydrocarbures présentant un pouvoir cancérigène au plus haut degré.

Dès cette découverte des auteurs anglais, on procéda avec succès à différentes expérimentations avec les substances mises à jour, notamment par l'école belge et ici, en France, par MM. Juster, Caillau et Huerre, au laboratoire du docteur Louste, à l'hôpital Saint-Louis.

Ces recherches ont conduit à un fait biologique d'une portée considérable. La structure chimique (phénanthrénique) des corps cancérigènes existe également dans des substances organiques : vitamine D, cholestérol, ses sels biliaires, folliculine, équiléine. On peut donc concevoir le cancer comme une perturbation cellulaire soit d'origine exogène, par apport de carbures cancérigènes (cancer traumatique du goudron), soit d'origine endogène, par transformation endogène de corps phénanthréniques en corps cancérigènes.

L'évolution cancéreuse des cellules est soumise à certains facteurs locaux et généraux qui en facilitent ou arrêtent l'évolution.

Ainsi s'offrent à nous de nouvelles directives dans

la thérapeutique du cancer.

Aux anciens procédés d'ablation ou de destruction locale s'ajouteront les traitements inspirés par la physiopathologie du cancer.

Des résultats fort intéressants ont été obtenus dans ce sens par MM. Juster, Caillau et Huerre à l'hôpital Saint-Louis.

LA CELLULE CANCEREUSE

Nous exposerons brièvement nos connaissances actuelles sur la cellule, le tissu, le terrain cancéreux et cancérisables. Cet exposé est nécessaire pour bien comprendre l'action des corps cancérigènes et cancéricides.

Depuis quelques années, les chercheurs du monde entier nous ont apporté une suite de découvertes sur la vie de la cellule cancéreuse. Son métabolisme est mieux connu depuis les travaux de Warburg et de ses élèves. Il se caractérise, d'après ces auteurs, par une forte action glycolytique et par une insuffisance de la fonction respiratoire. C'est un métabolisme essentiellement fermentatif. La cellule cancéreuse se comporterait comme une levure et non comme une cellule normale.

Elle est capable de vivre un certain temps au moins, sans oxygène, aux dépens de l'énergie libérée par la glycolyse. Le muscle en travail, les tissus embryonnaires glycolysent également ; mais ils resynthétisent l'acide lactique en glucose et en glycogène, grâce à la réaction de Pasteur-Meyerhof, qui réclame de l'oxygène pour s'effectuer. Dans le cancer, le pouvoir d'oxydation de la cellule ayant diminué, la réaction de Pasteur-Meyerhof est toujours incomplète et incapable de débarrasser les tissus de tout l'acide lactique formé. Il se peut que certains ferments aient disparu, ou soient altérés (ferments oxydants, déshydrogénase de l'acide lactique, Maisin).

On a cherché à mieux connaître ce métabolisme des glucides, spécial à la cellule cancéreuse. Le tissu néoplasique forme 5 à 20 fois plus d'acide lactique qu'un tissu correspondant. Le tissu cancéreux n'est pas capable d'utiliser certains éthers phosphoriques du glucose que les tissus normaux sont capables de dégrader. Certains corps cancérigènes diminuent le pouvoir d'absorption d'oxygène des cellules vivantes et altèrent la déshydrogénèse qui mène à la resynthèse de l'acide lactique en glucose (I. Pourbaix, Maisin).

Dans les tissus cancéreux on trouve encore une augmentation du cholestérol et une diminution des lécithines, des perturbations dans la formation des acides aminés (séparation de l'arginase, augmentation du trypto-

K

phane), une élévation notable du rapport — (potassium

Ca

augmenté, calcium diminué), une teneur plus élevée en zinc, en phosphore nucléique et lipoïdique, en glutathion. Enfin, le Ph cellulaire du tissu cancéreux serait moins élevé que le Ph des cellules vivantes.

En résumé, nous voyons que la cellule cancéreuse a un métabolisme chimique très spécial.

LA CULTURE DES TISSUS CANCEREUX

La culture des tissus cancéreux, faite par Carel, a révélé certaines particularités : capacité de proliférer à partir d'une seule cellule comme le macrophage du sang, possibilité de phagocyter, de proliférer en l'absence de suc embryonnaire, comme les globules blancs (les ferments cellulaires semblent être à l'origine de ces parti-

cularités physiologiques), sensibilité à l'augmentation de l'acidité du milieu, avec possibilité de supporter une alcalinité marquée.

Enfin, il a été possible par le goudron, l'arsenic, les rayons X, de Cancériser des cultures de tissus embryonnaires.

LE TERRAIN CANCEREUX

Le terrain sur lequel évolue la cellule cancéreuse a suscité, ces temps derniers, des travaux remarquables. Parmi les auteurs, il faut citer l'école belge, et plus particulièrement Reding. Cet auteur a mis en évidence chez les cancéreux les symptômes humoraux suivants : Ph alcalin, Ca abaissé, courbe d'hyperglycémie anormale.

Ces troubles humoraux entraîneraient d'autres perturbations sur lesquelles il serait trop long d'insister.

Reding admet la préexistence de ces altérations sur la cancérisation chez les sujets porteurs de tumeurs bénignes précancéreuses ou même chez des sujets apparemment normaux. Vlès et de Coulon ont trouvé également chez les souris cancéreuses une modification du terrain, caractérisée par une élévation du point iso-électrique dans l'échelle des Ph. Aussi ces auteurs considèrent-ils le cancer comme une maladie générale.

Mais cette hypothèse a été sérieusement combattue, notamment par Lumière, dans le *Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer*. La question est d'une importance capitale pour la thérapeutique du cancer. Elle doit être plutôt résolue par la clinique que par les expériences de laboratoires, qui, d'ailleurs, peuvent être interprétées favorablement par les deux thèses op-

posées (expériences sur l'action du goudron, sur l'hérédité des cancers des souris). L'alcalose légère qu'on trouve chez certains cancéreux s'observe aussi dans d'autres états pathologiques (Bigwood). Tous les cancers (certains cancers cutanés entre autres) ne s'accompagnent pas d'alcalose.

Par contre, la glycolyse anaérobie des tumeurs cancéreuses qui conditionne l'activité et la croissance du tissu cancéreux, est fonction du degré d'alcalinité du milieu. Inversement, l'acidification de l'organisme, qui détermine une augmentation de l'ammoniaque urinaire, augmente le calcium du sang, qui est diminué chez les cancéreux.

On peut dire, avec Delbet et Fraincevic, que le plus souvent les urines des cancéreux évolutifs ont un Ph alcalin, mais nous savons combien le Ph urinaire est variable suivant l'alimentation ; le Ph alcalin se voit principalement chez les cancéreux et il est beaucoup plus difficile de faire revenir à l'acidité normale les urines des cancéreux en évolution que celles des autres malades.

Aussi est-il logique d'admettre que dans l'évolution de la maladie cancéreuse, comme d'ailleurs dans toutes les affections humaines, interviennent des perturbations humorales. Les modifications de l'équilibre acide-base du sang dans le sens de l'alcalose créent un terrain favorable à l'évolution du cancer.

L'APTITUDE DES TISSUS A LA CANCERISATION

La question du terrain général humoral nous conduit à l'étude du terrain local tissulaire. L'aptitude à la

cancérisation est, en effet, extrêmement variable suivant les organes, les espèces animales, et même suivant les races dans une même espèce animale. Ainsi le goudron, provoque le cancer chez la souris et le lapin et est inactif pour le cobaye. Le lapin blanc « russe » est plus difficilement cancérisable que le lapin ordinaire. D'autres agents cancérigènes (spiroptère, cysticerque) sont actifs chez certains animaux, alors qu'ils sont inoffensifs pour d'autres animaux de race voisine (rats et souris, par exemple).

Chez l'homme, l'exemple le plus net de l'aptitude variable des tissus à la cancérisation nous est fourni par ce fait observé par des médecins coloniaux compétents : le cancer cutané, très rare chez certains Nègres vivant en Afrique, existe fréquemment chez les Nègres albinos (l'importance des perturbations pigmentaires dans l'évolution du cancer est démontrée par de nombreuses preuves chimiques et biologiques). En Europe, nous voyons sur la peau du visage des individus vivant au grand air et d'hygiène précaire (marins, paysans) beaucoup plus de cancers que sur la peau des citadins sédentaires et soignés.

Nous ajouterons qu'il a été rarement observé de cancer cutané chez les femmes coquettes, qui font usage quotidien de crème, de poudre, de fards. La peau du visage de ces femmes peut être le siège de dermatoses multiples; mais elle paraît difficilement cancérisable.

A l'intérieur de nos organes, nous trouvons des différences analogues dans l'aptitude à la cancérisation. Nous mentionnerons seulement la rareté du cancer jéjuno-iléon (1 cas sur plus de 2.500 cancers traités au centre anti-cancéreux de Toulouse, par le professeur

Ducuing). C'est dans cette partie de l'intestin grêle que se déversent la bile et le suc pancréatique; à ce niveau, la sécrétion intestinale est très alcaline. Nous croyons que les conditions de vie des cellules du jéjuno-iléon créent un état défavorable à la cancérisation.

La bile, le suc pancréatique, l'alcalinité locale du milieu interviennent dans cette quasi-immunité de cette partie de l'intestin. Il faut donc, pour faire du cancer, un tissu apte à la cancérisation, c'est-à-dire qui se trouve dans des conditions de vie cellulaire permettant l'action des substances cancérigènes. Dans les dermatoses précancéreuses (xéroderma-pigmentosum, radiodermites, leucoplasie) se trouvent réunies les conditions optima de vulnérabilité des cellules de la peau par les agents cancérigènes, et les possibilités maxima d'évolution du tissu néoplasique.

LES AGENTS CHIMIQUES CANCERIGENES

La cellule, le terrain cancéreux, le tissu cancérisable ayant été nettement caractérisés, il restait à déterminer l'agent causal de la transformation néoplasique, le *primum movens* de la cancérisation. C'est à quoi se sont appliqués les chercheurs en se basant d'abord sur des constatations cliniques, puis en se livrant à des expérimentations.

LES FAITS CLINIQUES

a) *Les cancers professionnels.*

1^o LE CANCER DES MINEURS DE SCHNEEBERG. — Il paraît être le plus anciennement connu; c'est un cancer

du poumon, qui frappe, avec une extrême fréquence, les mineurs de cette mine saxonne. Ce n'est pas un cancer chimique. On a incriminé la pneumokoniose et l'inhalation journalière de minerais cobaltiques arsenicaux. On ne connaît pas actuellement la cause exacte ou l'agent responsable de cette affection.

2° CANCERS DES INDUSTRIES ARSENICALES. — C'est Hutchinson qui a le premier émis l'opinion que l'arsenic et ses dérivés pouvaient jouer un rôle dans la genèse des tumeurs.

Certaines observations cliniques tendent à étayer l'hypothèse d'une action cancérigène de l'arsenic. Hanseman a signalé que l'usage interne prolongé de médicaments arsenicaux détermine une dermatite favorable au développement du cancer. G. R. Hamilton a observé un cas d'épithélioma cutané chez un sujet ayant absorbé, pendant 36 ans, de l'arsenic en médication interne pour le psoriasis. Enfin, Borst a rapporté qu'il se développait fréquemment des cancers de la peau chez les mangeurs d'arsenic. Leitch et Kennaway pensent que l'arsenic créerait un terrain dermatosique propice au développement tumoral.

On connaît aussi des cancers arsénicaux professionnels. La fréquence du cancer paraît plus grande parmi les ouvriers tanneurs se servant de dérivés arsénicaux pour le lavage des peaux de mouton (Bridge et Henry). Stallybrass montre le rôle de l'arsenic et des dérivés arsénifères dans l'apparition des cancers professionnels du goudron ou de l'aniline.

Tous les autres cancers professionnels s'observent chez les ouvriers qui manipulent des produits chimiques dérivés du chauffage ou de la carbonisation partielle de

matières organiques comme la houille, le pétrole, etc. Nous verrons l'importance de cette constatation.

3° CANCER DE LA SUIE. — Il apparaît chez les ramoneurs, qui sont, dans les cheminées, en contact constant avec la suie, produite par la combustion incomplète de la houille; chez eux, il siège électivement au scrotum, mais on l'a observé en d'autres points du corps chez les ouvriers exposés d'une autre manière que les ramoneurs à l'action cancérigène de la suie.

4° CANCER DES OUVRIERS QUI MANIPULENT L'ANILINE. — Signalé par Rehn, en 1885, ce cancer fut étudié par Nas-sauer, Lauenberger, A. Lewin. Localisé à la vessie, il est relativement rare.

Pour certains, Jaffe en particulier, le facteur cancérigène serait un produit de transformation de l'aniline par l'organisme, produit qui, s'éliminant par les urines, irriterait la vessie. Leuenberg fait jouer le rôle principal aux dérivés hydroxylés des amines aromatiques. L'aniline ne serait pas la seule amine responsable de ce cancer. La toluidine, la benzidine, la B. naphtylamine, etc., seraient aussi en cause (Curschmann, Oppenheimer, Leuenberg).

Les cancers s'observent non seulement dans les usines de colorants, mais aussi chez les individus habitant dans le voisinage de ces usines. Le constituant cancérigène serait donc volatil, comme l'aniline, ou inhalé en poudre fine. Aussi A. Hamilton a-t-il incriminé les vapeurs d'hydrogène arsénié, pouvant être une impureté dans les usines de colorants. Cette étiologie paraît douteuse; il n'est pas certain que la substance doive être inhalée.

Le cancer professionnel ne paraît pas être l'apanage

exclusif des ouvriers teinturiers. Henry, Kennaway N. M. et Kennaway E. L. ont constaté qu'il était environ quatre fois plus fréquent que normalement chez les individus travaillant sur le gaz de houille, le goudron, le brai, la suie.

5° LE CANCER DES PARAFFINEÜRS. — Ce cancer a été décrit par Wolkmann en 1874, et étudié par O'Kuntzell, Ullmann et surtout par Scott, en Ecosse, qui nota une fréquence de 1 1/2 % en 2 ans, sur 5.000 ouvriers d'un grand centre d'industrie de la paraffine.

En réalité, ce n'est pas la paraffine qui est cancérogène, mais, selon A. B. Wood, une impureté que renferme la paraffine brute.

6° Le cancer des raffineurs de pétrole. — Il est beaucoup plus exceptionnel. Parfois apparaît le cancer du scrotum chez les ouvriers des raffineries; Ullmann en a relevé 13 cas en 10 ans dans le personnel de 20 raffineries de Hongrie, de Silésie et de Galicie. Hugnein a signalé un cas de cancer sur une brûlure causée par injection de mazout enflammé (G. Roussy, *Le Cancer*, pp. 37-38).

7° LE CANCER DES OUVRIERS DU GOUDRON ET DES DÉRIVÉS DU GOUDRON. — C'est le plus important, d'abord parce que les industries du goudron sont très répandues, ensuite parce qu'il s'agit d'agents cancérogènes particulièrement actifs.

Dès 1875 Volkmann avait décrit les cancers professionnels de la peau chez les ouvriers du goudron de houille. Ils ont encore été étudiés par De Vriès, Teutschlander, Sladden et Bridge et Henry, etc.

Il s'agit d'épithéliomas cutanés apparaissant en général après une longue exposition à l'action du goudron.

Des cancers professionnels ont encore été signalés dans diverses industries traitant la houille, le pétrole et leurs produits de pyrogénéation. Le cancer du scrotum des tisseurs de coton, étudié par Southam et Wilson, Berg, Twont et Ing, Hoist et King, etc., paraît provoqué par le contact prolongé avec des huiles de graissages, huiles de schiste ou de pétrole. Cookson signale l'existence d'un cancer avec métastases chez un ouvrier d'une fabrique de créosote; O'Donnovan celui des ouvriers de l'anthracène. Enfin, il paraît probable que les cancers des ramoneurs, des paraffineurs et des raffineurs de pétrole sont dus aux goudrons ou à des produits formés lors des opérations de chauffe qui précèdent l'obtention de ces matières.

Il semble que le cancer de la suie soit provoqué par les goudrons de cette suie. Baum, d'après Bommer, a constaté que le remplacement du bois de Hanovre par le charbon comme moyen de chauffage provoquait une recrudescence du cancer des ramoneurs. Cette hypothèse cadre avec la distribution géographique de ces cancers. C'est en Angleterre, où la houille est très employée pour les feux domestiques, qu'ils sont, et de loin, les plus fréquents.

De Jong, Heyer et Martineau, Veiel, Truffi ont publié des cas de tumeurs apparues chez des sujets ayant longtemps utilisé des préparations de goudron dans un but de thérapeutique externe.

b) *Rôle étiologique de diverses substances chimiques.*

1° ALCOOL. — Kolb signale la présence du cancer de l'intestin dans les régions de forte consommation de

bière, tandis que dans les pays où l'on consomme surtout du vin et de l'eau-de-vie, c'est le cancer de l'œsophage qui prédomine. De même, I. Wolf attribue la fréquence du cancer des organes digestifs en Normandie à la consommation très élevée de vin acide. Sur 46 alcooliques, Ianowitz a trouvé que 30 % environ étaient atteints de cancer de l'œsophage. D'autre part, sur 123 cancers de l'œsophage, 11,3 % étaient de gros buveurs.

2° TABAC. — De même que pour les boissons alcoolisées, on a voulu faire jouer un rôle au tabac dans la genèse des cancers de l'œsophage. Broders admet que dans le cancer de la lèvre, la fumée de pipe semble être un facteur étiologique important. Pour Brewer, 95 % des cancers de la lèvre frappent les fumeurs (statistique publiée en 1920).

Pettit observe qu'en Colombie le cancer de la lèvre chez les femmes âgées de plus de 70 ans est quatre fois plus fréquents chez les indigènes que chez les Européennes, et il pense que cette différence est en rapport avec l'habitude qu'ont les indigènes de fumer la pipe.

Meltzer fait remarquer que dans les pays où l'on fume des pipes courtes le cancer de la lèvre se produit avec une fréquence surprenante. Bloodgood fait également jouer au tabac un rôle très important dans l'étiologie du cancer de la langue. Enfin, Wacker et Schminke signalent que des cancers du poumon se développent quelquefois chez les travailleurs du tabac.

3° Action de diverses substances chimiques. — Nombre d'auteurs ont constaté l'apparition des tumeurs après l'action de diverses substances. B. Fischer-Wasels rapporte le cas d'un soldat mort, en 35 jours, des suites d'une atteinte par gaz de combat. A l'autopsie, on dé-

couvrit une formation cancéreuse très peu étendue, siégeant au niveau de l'épiglotte, à côté d'une bande nécrosée due à l'action du gaz sur la muqueuse. Le même auteur a noté un cancer de la lèvre inférieure 5 mois après une brûlure par la potasse. On a signalé des cas de cancer de la paupière après brûlure avec de l'acide phénique chaud, de l'œsophage après absorption prolongée de fleur de soufre dans un but thérapeutique.

Mais toutes ces observations n'apportent pas d'arguments puissants à l'origine chimique des cancers observés. On pourrait citer de nombreuses observations où l'apparition des cancers a été constatée à la suite de traumatismes ou de cicatrices et les observations que nous venons de résumer ne permettent pas de dire si c'est la substance chimique elle-même qui est l'agent cancérogène ou si c'est le traumatisme qu'elle provoque. En tout cas, il était nécessaire de recourir à la méthode expérimentale qui, seule, pouvait établir l'origine véritablement chimique des tumeurs observées en clinique.

CONSTATATIONS EXPERIMENTALES

Ce sont les faits cliniques qui ont guidé les expérimentateurs. Ils ont essayé, à l'aide des mêmes agents que l'on supposait cancérogènes, de reproduire les lésions observées.

1° Action de l'alcool. — Krebs, injectant de l'alcool dans le gros intestin des souris, obtint sur un des animaux, un cancer typique avec métastase hépatique ; un autre mourut avec de grosses métastases dans le foie, le poumon et les ganglions rétropéritonéaux. D'autres souris, recevant de l'alcool par os, présentèrent un can-

cer typique de la face interne de la joue, épithélioma pavimenteux à globes cornés. L'auteur croit à l'action cancérigène de l'alcool, par action irritante locale spécifique, par actions nocives locale et générale.

Non seulement ces faits n'ont pas été confirmés par d'autres auteurs, mais certains ont observé des faits contraires, tels que Tsurumi et Thursz.

2° Action du tabac. — Les résultats expérimentaux furent en opposition complète avec les constatations cliniques résumées ci-dessus. En 1923, Hoffmann, Schreus et Zurhelle ont badigeonné des souris deux fois par semaine avec du goudron de tabac brut et purifié. Le goudron est trop nocif pour permettre une expérimentation prolongée. Après 6 mois de badigeonnage, le goudron purifié provoquait « des changements préliminaires indiquant la possibilité de la malignité ». Avec la nicotine, Katsunuma aurait produit chez le lapin, après 22 jours d'applications répétées, un carcinome de l'estomac et un cancroïde de l'oreille. Roffo obtint un carcinome chez le lapin, après avoir dirigé sur la surface interne de l'oreille de la fumée de tabac pendant 3 ans. Gassmann prétend avoir retiré de la cendre de tabac un composé cancérigène phospho-ferrugineux, composé que l'on pourrait aussi extraire de l'urine des cancéreux.

Mais de nombreux auteurs : Lickint, Boyen et Loomis, Cooper, Lamb, Sanders et Hirst n'ont pas pu obtenir de cancer expérimental par le goudron de tabac et les observations publiées restent isolées.

3° Action de diverses substances chimiques. — Narat, avec certaines souches de souris, aurait obtenu des tumeurs par application répétée sur la peau d'acide chlorhydrique et de potasse en solution faible (3 à 6 %).

De même, Ioannovics, Winternitz, chez le lapin, auraient provoqué des cancers des bronches à la suite de leur lésion par l'acide chlorhydrique.

L'injection de solution de rouge écarlate provoqua chez 3 poules sur 41 des « adénocarcinomes » avec métastases péritonéales (Yamagiwa et Ohno). L'injection d'une solution huileuse de Soudan III chez le rat transforma un fibrome en sarcome. Sur une souris soumise à l'intoxication arsénicale pendant 6 mois, s'est développé un cancer expérimental rapide par injection dans la mamelle d'une solution huileuse de rouge écarlate.

Mais il ne s'agit que de faits isolés et d'autres auteurs ont obtenu des résultats négatifs avec des colorants (B. Fischer-Wasels, Stoker, Stahr, Strauch et Bernhardt).

Des expériences avec l'indol et le scatol, les injections intraveineuses d'huile de croton ont été faites.

4° Action de l'arsenic. — Un certain nombre d'auteurs paraissent avoir réussi à obtenir des cancers arsénicaux. Dès 1913, Oppenheim observe la formation de tumeurs « à tissu granuleux et à cellules géantes » par injections sous-cutanées dans l'avant-bras, d'une préparation arsénicale et ferrugineuse antianémique, dont il ignore du reste la composition. Les expériences de Leitch et Kennaway paraissent démontrer que l'arsenic et ses dérivés peuvent servir à créer un cancer expérimental; les auteurs ont badigeonné des souris avec une solution d'arsénite de potassium renfermant 0,12 % d'anhydride arsénieux. Après 85 jours, ils constatèrent la formation de verrues qui, après 162 jours, se transformèrent en cancer. Simoes Raposo obtint les mêmes résultats avec une pâte à l'anhydride arsénieux. Ichikawa et Baum accélèrent la cancérisation par le goudron chez le lapin

en ajoutant de la liqueur de Fowler à ses aliments, mais Simoes Raposo n'a pu confirmer ces résultats.

Donc, des faits contradictoires, et il n'est pas possible de considérer l'arsenic comme un agent cancérigène spécifique proprement dit.

5° Cancer de la suie. — Leitch imprégna le scrotum de lapins par un mélange de suie et de la matière sébacée provenant d'un kyste de l'ovaire, filtré et chauffé à 37°, et obtint un cancer au bout de 9 à 16 mois. Passey et Carter-Braine montra que l'extrait éthéré noir de fumée est cancérigène sur l'animal. Les fractions cancérigènes distillent au-dessus de 190° sous 20 mm. de Hg.

6° Cancer expérimental de la paraffine. — Leitch a obtenu un cancer sur la souris par action de la paraffine. Hoffmann, Schreus et Zurhelle ont constaté un commencement de malignité, après 6 mois d'application d'huile de paraffine chez la souris.

Les résultats les plus nets paraissent avoir été obtenus avec des huiles de vaseline goudronnées ou avec des huiles de paraffine brutes. Un lapin, ayant reçu une injection intra-trachéale d'huile de vaseline goudronnée, présente, après 6 semaines, des papillomes végétantes de la face interne de l'oreille gauche (Oberling et Raitleanu). Mais ici il faut incriminer le goudron plutôt que l'huile de vaseline. Le cholestérol alimentaire paraît favoriser l'éclosion des tumeurs (Borst).

H. W. Wood admet que la paraffine pure, $C^{24}H^{56}$, ne peut pas produire le cancer, qui résulte d'irritants chimiques présents dans la paraffine. F. C. Wood confirme ce fait expérimentalement. Heller attribue l'absence du cancer des Etats-Unis à l'emploi d'huiles de graissage soigneusement raffinées.

7° Cancer expérimental par l'aniline et les arylamines. — Jaffe, par inhalation de l'aniline et de ses dérivés, toluidine, benzidine, et B. Naphtylamine, Haxthausen, par badigeonnage de la peau du lapin par de l'aniline, n'ont pu déceler la présence de cancer.

Par contre Bierich aurait réussi à faire du cancer expérimental de la souris avec la benzidine.

8° Cancer expérimental par les huiles minérales.

Il semble que les huiles brutes minérales soient capables de provoquer le cancer expérimental. Borst traita des lapins nourris de cholestérol par de l'huile de paraffine brute et il constata le développement de carcinome, histologiquement suivi, chez 6 animaux traités pendant 12 mois. F. C. Wood constate que les huiles lourdes lubrifiantes provoquent des papillomes en application sur la peau tandis qu'elles sont sans action cancérogène gastro-intestinale par ingestion. Avec les huiles du groupe d'huiles de houille, Leitch a obtenu des cancers dans environ 40 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'épithéliomas, mais quelquefois de sarcomes. Les huiles les moins raffinées, les plus lourdes, les huiles de graissage, sont les plus cancérogènes, alors que les produits les plus volatils, raffinés à température basse ne sont plus cancérogènes. Le lapin, le rat et le cobaye sont réfractaires à leur action. Les houilles extraites par distillation du pétrole sont nettement plus actives que celles provenant de la distillation du schiste. L'action cancérogène disparaît complètement après purification de l'huile par SO^4H^2 (Twort et Ing).

Les huiles retirées par distillations des roches as-

phaltiques ainsi que le bitume pur n'ont pas pu produire le cancer.

L'agent cancérigène actif des huiles minérales se trouve concontré dans les extraits obtenus avec l'alcool, le sulfite ou le sulfate de méthyle ou encore l'acide picrique. Le traitement des huiles minérales par SO^4H^2 , par l'acétate de mercure en solution acide, l'oxydation et la réduction détruisent le pouvoir cancérigène.

Twort et Fulton ont constaté que les huiles riches en paraffine avaient une activité cancérigène faible, tandis que celles riches en composés cycliques étaient plus actives.

9° Cancer expérimental du goudron.

Plusieurs auteurs, parmi lesquels Hanau et Bayon, essayèrent de provoquer des cancers expérimentaux chez l'animal par le goudron, mais ils ne prolongèrent pas suffisamment leur expérience pour obtenir le résultat cherché. Ce sont les Japonais Yamagiwa et Ichikawa qui réussirent en 1915 à produire, chez le lapin, un cancer par le goudron en 3 ou 4 mois. Peu après Tsutui réussit avec la souris. Si on utilise le rat, le cobaye ou le chien, l'insuccès est complet. Fibiger et Bang firent des essais en série et en tirèrent des déductions biologiques importantes.

De l'exposé qui précède une conclusion nette se dégage, c'est que la seule méthode pratique et sûre de cancérisation expérimentale consiste dans l'application répétée sur la peau des animaux de goudrons cancérigènes.

ETUDE SYSTEMATIQUE
DE L'ACTION CANCERIGENE DU GOUDRON
ISOLEMENT ET SYNTHESE
DES CONSTITUANTS CANCERIGENES

Ces faits biologiques étant acquis on chercha à identifier les consituants cancérigènes. Mais la tâche était fort complexe et des théories contradictoires ont été proposées ; tous les constituants principaux ont été successivement mis en cause : arsénic, phénols, aniline, benzidine, paraffine, anthracène, etc.

Les produits dérivés des goudrons possèdent des pouvoirs cancérigènes différents suivant leur origine et leur mode de préparation.

D'abord il fut assez facile de confirmer sur l'animal les résultats établis chimiquement par l'études des cancers professionnels. Hoffmann, Schreus et Zurhelle ont montré que le goudron de bois avait des effets cancérigènes plus inconstants et plus lents que le goudron de houille. Kennaway confirma des conclusions de Ross et Crooper, à savoir que le cancer du goudron est provoqué par une très faible quantité d'un composé instable qui existe dans la fraction bouillant entre 250° et 500°, huile de créosote ou huile d'anthracène. L'huile de schiste est moins active que le goudron de houille, le pétrole brut est beaucoup moins actif, le goudron de fourneau ne l'est pas du tout. Le goudron de basse température, obtenu dans la distillation de la houille, au-dessous de 250° est à peine ou pas du tout cancérigène.

Si le goudron est distillé à 400°, la fraction volatile n'est pas cancérigène, tandis que le résidu l'est (Jordan, Nyrop et Deelmann). Pour Deelmann ce sont

les carbures d'hydrogène à point d'ébullition élevé qui sont actifs. Les goudrons des cornues horizontales sont plus cancérigènes que ceux des cornues verticales ; la température des premières ne dépasse pas 1.000° alors qu'elle atteint 1.100 à 1.300 dans les secondes. Selon Nyrop c'est le goudron produit vers 850° qui est le plus actif.

Rôle de l'arsenic. — Bayet et Slosse, Glibert ont soutenu que la variabilité d'action du goudron était due à l'arsenic. Ils apportent à l'appui de leur thèse les faits suivants :

1° Le cancer du goudron et le cancer arsenical sont identiques chimiquement. L'un et l'autre se développent sur des hyperkératoses et affectent une prédilection pour le scrotum. L'un et l'autre sont souvent multiples et apparaissent entre 40 et 46 ans.

2° On aurait trouvé de fortes proportions d'arsenic (10 à 20 milligr. par kg.) non seulement dans le brai manipulé, mais encore dans le sang, les urines, les cheveux des ouvriers, teneur qui dépasse notablement le taux physiologique. Cet excès d'arsenic ne se retrouvait pas, par contre, chez un ouvrier habitant la même localité, mais ne manipulant pas le brai.

3° L'étude chimique des tissus de lapins soumis à la concrérisation expérimentale par le goudron révèle un taux d'arsenic infiniment supérieur au taux normal. A. Hamilton considère l'arsenic sous forme d'hydrogène arsénié comme l'agent responsable du cancer de l'aniline.

Cette théorie arsénicale a été vivement combattue. Fibiger et Bang n'ont trouvé que des proportions infimes d'arsenic dans le goudron qu'ils utilisaient pour

la cancérisation expérimentale. De même il a été constaté que le goudron utilisé pour l'expérimentation au centre anticancéreux de la région parisienne ne renfermait pas des doses d'arsenic supérieures à 2 ou 3 milligr. par kg.

Bierich et Moller, Teutschlander ont employé dans leurs expériences un goudron qui, sans contenir d'arsenic, se montra cancérigène. De Coulon a eu aussi des résultats négatifs sur la souris. Leitch fait observer que le goudron de fours à coke, non cancérigène, contient tout autant d'arsenic que le goudron cancérigène des fours à gaz.

On peut donc considérer que l'arsenic n'est pas l'agent chimique responsable du cancer du goudron.

Rôle des phénols. — G. de Angélis a montré que les cellules cancéreuses provenant des tumeurs de souris plongées dans une solution à 0,5 % d'acide phénique, sont plus prolifiques in vivo et in vitro, si on les inocule 1/2 heure à 2 heures après leur prélèvement et leur traitement par le phenol. Péricaud rapproche le rôle possible des phénols de leur action sur le processus d'oxydation qu'ils inhibent. Cependant, Robertson et Bunnett n'ont observé aucune influence de toute une série de dérivés phénoliques ou indoxylés sur la croissance tumorale. D'autre part Kennawey n'a pu obtenir de cancer avec les huiles phénoliques isolées par distillation fractionnée du goudron de houille.

Rôle des amines aromatiques et des dérivés azotés. — Nous avons déjà vu que l'action cancérigène de l'aniline n'a pu qu'exceptionnellement être mise en évidence par l'expérimentation. Le goudron de houille n'en renferme que des quantités très faibles.

L. Szodoray a montré que les fractions azotées du goudron de houille sont inactives expérimentalement et ne donnent que des proliférations bénignes. Il ne semble pas non plus que le pyrol joue un rôle malgré un résultat positif obtenu avec lui par Bierich. L'indol ne peut davantage être mis en cause. Wacker et Schminke, Buengeler ont obtenu des résultats négatifs avec ce produit et son dérivé, le scatol. L'acridine a été mise en cause, ainsi que le carbazol (Maisin et Coll, De Coulon). On a expérimenté avec divers carbures, anthracène, naphtalène, etc., Kennaway, De Coulon, Maisin et ses collaborateurs ont eu des résultats négatifs. Il y a eu parfois des bons résultats, mais les produits bruts sont actifs, tandis que les produits purifiés ne le sont pas ; il faut donc suspecter la pureté des produits utilisés.

Rôle de l'irritation. — C'est Jordan qui l'a étudié. La poussière de charbon et le goudron de haut fourneau, très irritants, ne sont pas cancérigènes, tandis que le brai de goudron de fours à gaz, peu irritant, et le goudron correspondant qui ne l'est pas du tout, sont cancérigènes. De même, le noir de fumée cancérigène n'est pas irritant. Le goudron obtenu par Kennaway à partir de l'acétylène devient, lorsqu'on le traite par le chlore, moins cancérigène et beaucoup plus irritant.

Le facteur irritation locale ne joue donc qu'un rôle accessoire dans la cancérisation par le goudron.

Tous ces travaux n'avaient pas permis d'identifier la ou les substances cancérigènes chimiques des goudrons. On tenta alors de fractionner ceux-ci pour concentrer l'activité sur une ou plusieurs des fractions obtenues. Un premier fait restait acquis : seules les fractions à point d'ébullition élevé étaient cancérigènes. Les

travaux de Jordan, Ross et Crooper, Nyrop, Deelmann l'ont bien montré. Bloch et Dreyfus constatent eux aussi que la ou les substances actives passent entre 370° à 440°. Maisin obtint une fraction, ayant une action, entre 300 et 350°, le résidu au-dessus de 350° étant encore plus actif. Bloch et Widner arrivent à des conclusions semblables, ainsi que Mertens. Ils précisent certaines des propriétés chimiques de la substance active, par exemple sa solubilité dans le benzène et les solvants analogues. Le benzène doit être neutre, non azoté, non phénolique et on a un picrate stable. La fraction ainsi obtenue donne presque 100 % de cancers et 80 % de métastases, surtout pulmonaires. Deelmann dans l'extrait de résidu après distillation au-dessus de 345° par le toluène, le benzène ou l'acétone obtient une substance très active. Maisin observe que les substances cancérogènes du goudron sont des substances neutres qu'on peut extraire par le benzène du résidu obtenu au-dessus de 350°. Murray constate que l'extrait éthéré est plus actif que l'extrait alcoolique. Ainsi, malgré les conclusions contraires de Parodi, on peut admettre avec Bloch et Widner que la ou les substances cancérogènes sont liées aux carbures cycliques, neutres, stables à température élevée.

Pour voir apparaître le pouvoir cancérogène la matière première doit être portée à une température optimale, mais cependant pas trop élevée. Cette température optimale de pyrogénéation paraît être aux environs de 850°. Ainsi pour le goudron de bois, seule la portion obtenue au-dessus de 600° est active.

On a tenté de fabriquer ces substances par la pyrogénéation de diverses matières premières. Des résultats

fort intéressants ont été obtenus surtout par Kennaway de 1924 à 1928 seul ou en collaboration avec Sampson, à Londres, au Cancer Hospital. Il soumit à la pyrolyse, à une température de 820° , et dans un courant d'hydrogène, de l'isoprène. Le goudron ainsi obtenu, appliqué en badigeonnage à la souris, permet d'obtenir un pourcentage de cancer de 60 %. Le goudron doit être plus simple que le goudron de houille, puisque les éléments autres que le carbone et l'hydrogène n'y existaient qu'à l'état de traces. On conclut logiquement que la substance active ne renfermant que C et H était un carbure d'hydrogène.

Kennaway traita à des températures variant entre 700° et 920° de l'acétylène, de l'isoprène, du pétrole californien, du charbon, de la peau humaine, du cholestérol, de la levure, etc. Avec les goudrons obtenus, il fut constaté sur des souris que les goudrons du charbon, du pétrole et de l'isoprène étaient d'autant plus actifs que la t° s'élevait davantage surtout entre 560° à 880° . Ensuite la formation de la substance active décroît jusqu'à 1.250° . Par contre les goudrons d'acétylène furent les plus actifs à 700° ; au delà l'activité décroît.

Les huiles anthracéniques et surtout les brais que l'on peut obtenir par distillation se montrent cancérigènes, ainsi que les anthracènes bruts industriels. Mais l'anthracène pur ne l'est pas (Kennaway). L'anthracène n'est pas la substance mère des composés cancérigènes, quoique le goudron d'acétylène soit actif.

L'isolement et la synthèse des constituants cancérigènes du goudron. — Le problème s'avérait très complexe à cause du grand nombre de carbures contenus

dans les goudrons ou les brais actifs et l'ignorance sur la constitution chimique de beaucoup d'entre eux.

Kennaway eut de nombreux échecs, bien que le chrysène donnât des résultats discordants. Il fallait aborder le problème d'une manière différente. C'est alors que Hieger, en 1930, eut l'idée de rechercher dans les fractions cancérigènes une propriété physique commune et qui pût être spécifique.

Les recherches précédentes de Kennaway suggéraient que l'agent actif devait se trouver parmi les hydrocarbures à noyau condensé.

« Ces composés, écrit Hieger, représentés par l'anthracène, possèdent la propriété de fluorescer intensément lorsqu'ils sont exposés à la lumière ultra-violette. »

Dans son article fondamental Hieger conclut ainsi :

« Les spectres de fluorescence de nombreuses substances cancérigènes montrent les mêmes bandes à des longueurs d'onde de 4.000, 4.180 et 4.400 angströms. Ces bandes sont remarquablement semblables à celles du spectre de fluorescence du 1-2-benzanthrocène sauf leur longueur d'onde absolue. Une étude des spectres de fluorescence d'un grand nombre d'hydrocarbures aromatiques à noyaux condensés montre que le spectre est caractéristique pour les dérivés étroitement reliés d'un hydrocarbure. Les spectres d'absorption de l'ultra-violet indiquent aussi une connection entre une fraction fortement cancérigène et le 1-2-benzanthracène. »

La voie était ainsi tracée. Kennaway préparait des substances cancérigènes en faisant réagir le chlorure d'aluminium sur l'acétylène, le xylène, la naphthaline, le bromobenzène et la tétraline. Le mélange de substances à point d'ébullition élevé obtenu avec la tétraline ou

mélange de Schroeter, se révèle hautement cancérigène et c'est le spectre de fluorescence de ce mélange qui servit de témoin dans les essais ultérieurs.

4 cancers furent obtenus sur 10 souris badigeonnées avec une solution d'un échantillon pur d'un carbure que Kennaway pensait être le 1-2-7-8-dibenzanthracène. Les 6 autres animaux étaient morts au cours des essais.

Les résultats de ces travaux peuvent être résumés ainsi : Les essais spectrographiques et biologiques étaient absolument concordants. Les préparations provenant du brai ont présenté dans chaque cas un spectre de fluorescence avec les 3 bandes à 4.000, 4.180 et 4.400; à une augmentation de l'action cancérigène correspondait une exaltation du spectre de fluorescence spécifique.

C'est J.W. Cook, en collaboration surtout avec Hieger et Kennaway, qui réussit d'une part à préparer par synthèse, d'autre part à isoler du goudron des hydrocarbures présentant au plus haut degré le spectre de fluorescence caractéristique. Et voici les résultats actuels de leurs travaux.

1° Le carbure cancérigène le plus actif qui ait été isolé est la 1-2-benzopyrène, hydrocarbure cyclique à 5 noyaux benzéniques condensés. D'après Hieger, il se trouve dans le brai à une concentration qui ne serait pas inférieure à 0,003 %. Il parvint à le retirer en traitant deux tonnes de brai, par distillation de celui-ci, extraction à l'alcool de la fraction bouillant à 500-510°, distillation dans le vide et finalement précipitation par l'acide picrique.

Cook et Hewett ont fait la synthèse du 1-2-benzopyrène qu'ils ont identifié avec le carbure cancérigène isolé du brai par Hieger.

La place du noyau benzénique accolé au noyau du pyrène a une grosse importance et le 4,5-benzopyrène, isolé par Cook, Hewett et Hieger, du brai et synthétisé par Cook et Hieger n'a pas d'action cancérigène.

2° Le 5,6-cyclopenténo-1,2-benzanthracène est le carbure le plus actif après le 1,2-benzopyrène. La synthèse a été réalisée par Cook en 1931.

3° Le 1,2,5,6-dibenzanthracène est 2 fois moins cancérigène que le 1,2-benzopyrène. Il a été préparé synthétiquement par Cook et ses collaborateurs. Cook a montré que le 1,2,7,8-dibenzanthracène dont Kennaway avait en 1930 montré l'action cancérigène, était en réalité le 1,2,5,6-dibenzanthracène.

4° Le 6-isopropyl-1,2-benzanthracène, le 6,7-cyclopenténo-1,2-benzanthracène, le phénanthro-acénaphène et toute une série de dérivés du 1,2,5,6-dibenzanthracène ont une action cancérigène plus ou moins intense.

Le 1,2-benzanthracène, substance mère de ces derniers dérivés, possède un spectre de fluorescence avec les 3 bandes caractéristiques. Cook et ses collaborateurs l'ont d'ailleurs isolé du goudron. Il n'est que très légèrement cancérigène.

Parmi les 12 carbures à 5 noyaux benzéniques essayés par Cook et ses collaborateurs 2 seulement, parmi lesquels le 1,2-benzopyrène, se sont montrés cancérigènes. Cook en conclut logiquement que la propriété cancérigène dépend d'un type particulier de configuration moléculaire.

L'activité cancérigène des divers carbures est exprimée d'après le temps nécessaire à la cancérisation.

ACTION CANCERIGENE DU 1,2,5,6-DIBENZANTHRACÈNE

Dès que la découverte des auteurs anglais a été connue, des travaux de confirmation se sont ébauchés.

Burrows a injecté par voie intrapéritonéale, à des rats et à des souris, une émulsion huileuse de 1,2,5,6-dibenzanthracène. Il a pu obtenir de nombreuses tumeurs. La même substance, dissoute dans du lard et injectée par voie intra-veineuse ou sous-cutanée, à la poule, a donné le même résultat. Peacock a réussi par injection de la substance en suspension dans diverses graisses, chez la poule.

J. Maisin et P. Liégeois ont repris l'étude de l'action du 1-2 5-6 dibenzanthracène sur la peau de la souris, en cherchant à comparer cette action à celle du goudron de houille cancérigène. 50 souris reçoivent chacune 50 applications d'une solution de 1-2 5-6-dibenzanthracène à saturation dans du benzène pur, à raison de 3 applications par semaine, ces applications étant faites dans la région inter-scapulaire. Voici en substance les observations macroscopiques et microscopiques réalisées : L'alopécie cutanée locale, qui est obtenue au bout de 2 ou 3 badigeonnages au goudron n'est réalisée chez toutes les souris qu'au bout de 3 semaines environ. La zone alopécique se recouvre ensuite d'un duvet de repousse, passager chez un certain nombre de souris, définitif et parfois assez important chez les autres. On note parfois de l'hyperkératose locale, puis l'apparition d'un certain nombre d'excroissance. Ces résultats sont analogues à ceux obtenus par Kennaway et ses collaborateurs. Le ou les papillomes observés siégeaient dans la ré-

gion interscapulaire sauf quelques-uns d'entre eux qui se trouvaient dans une des régions axillaires, l'un des cancers observés occupait également cette dernière région. Cette localisation est sans doute attribuable au fait que la goutte de solution appliquée sur la région interscapulaire s'étalait parfois jusque sur les faces latérales du thorax et sur les régions axillaires de la souris.

A l'autopsie, 2 souris présentaient un néoplasme malin siégeant dans le médiastin. L'un de ces animaux mort au 137^e jour de l'expérience, présentait un néoplasme occupant la moitié proximale de la cavité thoracique et faisant corps avec la colonne vertébrale. L'autre, mort au 148^e jour, était porteur d'une tumeur entourant entièrement le cœur et ayant la structure d'un épithélioma atypique infiltrant le myocarde; de multiples métastases furent retrouvées dans le foie, le pancréas et les poumons de ce dernier animal.

Les modifications histologiques observées dans la région cutanée soumise à l'action du dibenzanthracène sont analogues qualitativement à celles provoquées par le goudron. Notons l'accumulation de mastocytes dans le derme.

En conclusion, ces auteurs confirment la réalité du pouvoir cancérigène de la solution de 1-2 5-6 dibenzanthracène à saturation dans le benzène, pour la peau de la souris blanche. Le temps de latence paraît être plus long que celui des goudrons de houille les plus actifs (comptes rendus de la Société de Biologie, 30 septembre 1933).

A. Lacassagne employa, pendant 16 mois, un hydrocarbure préparé par le Dr A. Girard, et dissout dans de l'axonge, suivant la technique des auteurs anglais.

Les injections furent faites tous les 15 jours, 9 fois dans la mamelle de lapine, 8 fois dans l'articulation du genou de jeunes lapins de même portée, 2 fois dans la veine marginale de l'oreille, et 6 fois dans le testicule. De tous les animaux, un seul, injecté dans le testicule, a développé un cancer apparu précocement. La mortalité des lapines injectées dans la mamelle a été assez forte, sans que l'on puisse attribuer ce résultat au traitement. L'examen des mamelles prélevées à l'autopsie montre dans presque la totalité des cas un degré plus ou moins prononcé d'hyperplasie de l'épithélioma des canaux galactophores et parfois une certaine activité mitatique, mais sans aucun signe de transformation maligne. La région du genou ne présente pas de transformation.

L'auteur conclut ainsi que le 1-2 5-6 dibenzanthracène injecté dans la mamelle n'a donné qu'un peu de prolifération de l'épithélium des conduits. Amené au poumon après injection veineuse, il y a causé des foyers d'hyperplasie de l'épithélium broncho-alvéolaire; introduit dans le testicule, il a provoqué dans un cas le développement d'un épithélioma.

(C. R. Soc. Biol. 4 nov. 1933.)

ACTION CANCERIGENE DU BENZOPYRENE

MM. J. Maisin et P. Liégeois ont fait préparer et réaliser du benzopyrène synthétique d'après la méthode décrite par Cook et ses collaborateurs, en partant de la variété asymétrique de pyrène (J. W. Cook, C. L. Hewett et J. Hieger. *Journal of the Chemical Society*, 19 avril 1933).

Avec ce produit les résultats furent obtenus plus

précocement que ceux obtenus par les auteurs anglais, mais ils confirment nettement l'action violemment cancérigène du benzopyrène.

Ils ont utilisé une solution de cette substance dans le benzène pur, à raison de 1 gr. pour 100 cc. 38 applications d'une goutte de cette solution furent faites dans la région intrascapulaire de 60 souris. Le même nombre de souris contrôlées a été badigeonné au moyen d'un goudron de houille cancérigène, dans la même région, exactement aux mêmes dates que les animaux du lot précédent.

Dans le premier lot de souris, des papillomes ont fait leur apparition au bout d'une trentaine de jours. 18 cancers cutanés ont été observés précocement. Au 131^e jour de l'expérience il reste 18 souris dont 13 sont porteuses de cancers cutanés ; parmi celles-ci, une, morte au 109^e jour, présentait deux métastases pulmonaires contrôlées microscopiquement. Parmi les souris contrôles traitées au goudron, une seulement sur 30, fait du cancer au 131^e jour. Il est bien évident que le pouvoir cancérigène de la solution s'est montré considérablement plus élevé que celui des goudrons et autres agents chimiques cancérigènes connus (C. R. Soc. Biol., 27 janvier 1934.)

MM. Juster, Caillau et Huerre ont fait des essais avec le benzopyrène appliqué sur les oreilles de lapin (Soc. Dermat. 13 décembre 1934). Actuellement les animaux présentent des papillomes.

Dans une série d'expériences sur la souris par injection de solution de benzène pyrène à des doses variées, afin de rechercher son pouvoir toxique, E. Picard et H. Laduron arrivent aux conclusions suivantes :

1° Le Benzène pyrène, à des doses appropriées, est doué d'un pouvoir toxique évident. Ce pouvoir toxique se marque par une atrophie constante de la rate et des lésions atrophiques du thymus et des ganglions lymphatiques. La moëlle osseuse n'a pas présenté de lésions suffisamment constantes pour qu'on puisse les retenir.

2° Les lésions organiques provoquées par le benzène pyrène apparaissent avant la cancérisation.

3° La cancérisation apparaît chez les animaux survivants suffisamment longtemps (C. R. Soc. Biol. t. CXVII pp. 838-40).

Ces recherches démontreraient que le cancer est à la fois une maladie générale et une affection locale. Ceci mettrait d'accord les partisans des deux théories : cancer : maladie générale ; cancer : lésion locale.

Dès la découverte du premier carbure cancérigène (1-2-5-6 dibenzanthracène) Mlle Y. Pourbaix a cherché l'action que cet agent pourrait exercer sur le métabolisme cellulaire des Hydrates de carbone. Elle est arrivée à la conclusion que la substance n'avait aucune influence marquée et immédiate sur la fermentation en anaérobie, mais qu'elle inhibait le système respiratoire des tissus normaux.

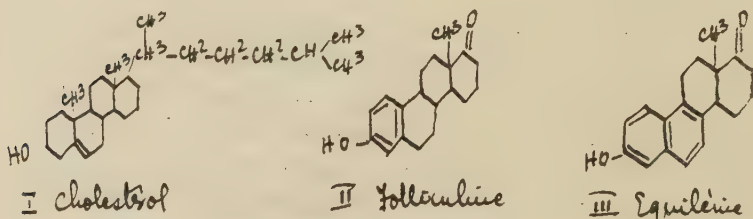
Elle a procédé aux mêmes expériences avec les 1-2 benzène pyrène et a trouvé qu'il possédait lui aussi la propriétés d'inhiber le système respiratoire de la cellule sans altérer, du moins simultanément, l'activité de l'enzyme glycolytique.

Ces recherches sont une démonstration des faits observés par Warburg et ses élèves.

RELATIONS ENTRE CERTAINES SUBSTANCES PHYSIOLOGIQUES ET LES SUBSTANCES CANCERIGENES

Ainsi formulées, les données précédentes n'étaient appliquées qu'au cancer du goudron, cas très particulier. Mais on a été vite frappé par la parenté chimique nette entre les corps cancérigènes et certaines molécules physiologiques. Dès lors le sujet a pris un développement imprévu.

Un facteur qui est commun à tous les carbures cancérigènes étudiés jusqu'ici est la présence de la structure cyclique du phénanthrène. Voici 3 squelettes cycliques du phénanthrène.



Il s'agit en I du Cholestérol ou — à quelques modifications près — d'un acide biliaire, d'après la formule de Rosenheim et King et de Wieland et Dane. On sait que, dans cette structure, tous les cycles sont hydrogénés. En II il s'agit de la folliculine, hormone sexuelle à 4 cycles, dont l'un est benzénique, c'est-à-dire déshydrogéné par rapport au cholestérol. Enfin le schéma III se

rapporte à l'équilénine, nouvelle hormone sexuelle cristallisée, découverte en 1932, par Girard, dans l'urine de jument gravide. Ce composé œstrogène contient certainement deux noyaux benzéniques, c'est-à-dire 2 noyaux déshydrogénés par rapport à ceux du cholestérol. La parenté entre ces 3 squelettes de constitution et ceux des carbures cancérigènes les plus actifs est indéniable. Les différences résident dans la présence ou l'absence de groupements fonctionnels (fonction alcool, fonction cétone) et dans la déshydrogénation progressive des cycles. Cook et Dodds, ayant eu l'idée d'expérimenter le 5:6-cyclopenténo-1:2-benzanthracène et le 1:2-benzopyrène au point de vue de leur activité œstrogène, ont observé que les carbures possédaient cette deuxième propriété. La preuve que les carbures œstrogènes les plus actifs et leur parenté chimique avec la folliculine — ou d'autres hormones sexuelles — se trouve ainsi confirmée. A ce propos Cook rappelle que la prolifération cellulaire qui caractérise l'œstrus peut être rapprochée, par certains côtés, de la prolifération cellulaire aux étapes précoces d'une croissance maligne. Cette analogie d'ordre biologique s'ajoute à l'analogie d'ordre chimique.

La réciproque n'est pas vraie. Les composés œstrogènes physiologiques ou synthétiques — ceux découverts par Cook et Dodds — ne sont pas cancérigènes chez la souris. D'où la conclusion actuelle que les groupements fonctionnels — la fonction cétone en particulier — doivent disparaître et que les cycles doivent être entièrement déshydrogénés pour que le pouvoir cancérigène apparaisse. Cependant la folliculine peut intervenir directement, *in vivo*, en modifiant par exemple

chez la souris l'aptitude héréditaire au cancer spontané. Lacassagne l'a établi récemment.

En juin 1933, Cook a envisagé l'éventualité d'une filiation, *in vivo*, entre stérols, acides biliaires ou hormones sexuelles et molécules cancérigènes, filiation qui serait réalisée par la disparition des groupes fonctionnels, suivie de la déshydrogénation complète des cycles. Il suffirait d'un métabolisme défectueux de la cholestérine pour donner naissance à des substances cancérigènes, par déshydrogénation et cyclisation, d'où naissance de tumeurs malignes. Il est en tout cas certain que l'organisme sait déshydrogéner un cycle du cholestérol ou des acides biliaires ; l'existence de la folliculine en est une preuve. Cook et ses collaborateurs ont préparé deux nouveaux carbures polycycliques dérivant, l'un de la folliculine, l'autre d'un acide biliaire. L'expérimentation physiologique est en cours.

La lumière ultra-violette, les rayonnements X, alpha, etc., joueraient un rôle important dans cette transformation, d'autant plus que les régions exposées au soleil sont particulièrement riches en cholestérine. Une fois formées, les substances cancérigènes iraient se fixer en tel ou tel organe suivant leurs offinités particulières.

Ce mécanisme a été réalisé expérimentalement *in vitro* : l'ergostérol par exemple, sous l'influence des ultra-violets ou des rayons X, devient la vitamine D, douée de propriétés œstrogènes ; à un stade plus avancé, par déshydrogénation à haute température, en présence d'un catalyseur, on obtient des substances cancérigènes. Il reste à obtenir cette réaction à température normale, mais ce que nous ne savons pas encore faire artificiellement, rien ne dit que l'organisme ne soit pas capable

de le réaliser dans des conditions déterminées.

Cette hypothèse explique non seulement la genèse lente des cancers sous l'influence des agents physiques, mais aussi celle de n'importe quel cancer endogène par altération du métabolisme des stérols. Elle possède enfin une base clinique et expérimentale indéniable.

AUTRES CAUSES CANCERIGENES

La lumière et ses radio-leucites ont été signalées par M. le professeur Gougerot. M. Larabi, de l'Institut Pasteur a montré la lumière cancérigène; elle s'intègre dans le tissu surtout gras, dans la cholestérine (Roffo) et peut traduire longtemps après, ses effets, bons ou mauvais, quelle que soit son origine. C'est le cas des rayons X, dont les réactions, radiodermites, cancers ou curatives sont souvent à longue échéance, donc imprévisibles.

L'anaphylaxie, l'allergie, les infections antérieures, les formations organiques de substances fluorescentes (hématoporphyrine et foie), le sang, les substances photosensibilisantes (Jansion, Richet, Dufrenoy) s'ajoutent souvent à la lumière, notamment ultra-violette, pour guérir, mais aussi Cancériser. S. Grynkrant (de Varsovie) a, depuis 1931, insisté sur les fluorescences cancérigènes en présence et seulement par la lumière.

(M. Foveau de Courcelles, *La Presse médicale*,
7 juin 1933.)

POUVOIR CANCERIGENE DES LIQUIDES ORGANIQUES

La chimie ayant démontré la parenté certaine des

acides biliaires et des stérols avec le groupe des hormones œstrogènes, Doods et Cook en ont conclu qu'une dés-hydrogénation de la cholestérine accompagnée de cyclisation était susceptible de produire des substances douées de propriétés néoformantes.

Cette découverte des auteurs anglais justifie l'hypothèse de travail qui dirigeait les recherches poursuivies à l'hôpital Saint-Louis et au laboratoire de Rouen par MM. E. Juster et F. Caillau.

Dans le but de rechercher les agents chimiques susceptibles de jouer un rôle cancérigène, ils ont étudié l'action des liquides organiques et des hormones sur la production, l'évolution et le traitement des tumeurs malignes expérimentales chez le lapin et chez la souris.

Parmi les corps organiques, la folliculine s'est montrée particulièrement intéressante à cause de son influence sur l'évolution du cancer.

Folliculine.

Avec la folliculine, MM. Caillau et Juster ont observé une accélération notable de la cancérisation chez les lapins; en six semaines, des nodules épithéliomateux, contrôlés par la biopsie, de volume d'un pois ou d'une fève, sont apparus.

En injection, la folliculine provoque rapidement chez la souris une alopecie générale et l'animal succombe dans un état cachectique intense qui rappelle la cachexie cancéreuse.

D'autre part, chez le lapin, la folliculine, injectée seule, a une action locale sur la cicatrisation du cancer cutané, évolué, sur la disparition de l'état hyperkérato-

sique et alopécique de l'oreille cancérisée par le goudron.

De ces actions hormonales, la question des doses semble capitale : on sait, d'ailleurs, qu'à faible dose la folliculine est un excitant de la fonction ovarienne et qu'à doses élevées et répétées elle empêche le développement de l'ovaire des rates et entraîne même l'involution de l'ovaire adulte chez la lapine.

On a recherché s'il existe chez l'individu cancéreux une production anormale d'hormones sexuelles. Dans trois cas de cancers internes digestifs (non génitaux), la réaction de Friedmann et A. Brouha, qui témoigne de l'activité du prolan, a été négative. Au contraire, le dosage de la folliculine fait par M. Delaville dans les urines de trois malades atteints de cancers cutanés a donné un taux plus élevé que celui obtenu chez des malades non cancéreux.

M. Lacassagne a signalé que par des injections hebdomadaires de folliculine à des jeunes souris appartenant à une lignée dont les femelles fournissent spontanément une très forte proportion d'adénosarcomes mammaires, il a obtenu ces mêmes cancers chez les mâles alors que ceux-ci n'en présentent pas normalement. (C. R. Académie des Sciences, 1932, t. 195, p. 630.)

Il a montré aussi qu'il existait une influence familiale dans l'apparition des cancers mammaires chez les souris folliculinées ; Mme Dobrovolskaia-Zavadskaia, travaillant à l'Institut du Radium, a fait la même constatation.

La folliculine provoque dans les deux sexes une hypertrophie de la glande mammaire avec toutes les transformations correspondant à la phase gravidique physiologique de préparation à la lactation, mais sans

aboutir à la sécrétion lactée. Goormaghtigh et Amerink (1930) l'ont bien montré.

Rôle des substances organiques.

MM. Juster et Caillau ont également montré que les injections d'extrait de thymus et testicule au lapin ont une influence considérable sur la cancérisation; ces résultats sont conformes aux conclusions de Dustin (les organes nucléo-régulateurs jouent un rôle considérable sur l'éclosion des tumeurs ou la constitution du terrain cancéreux ou cancérisable).

Le foie s'est montré également, d'après les recherches de Maisin, activant de l'évolution cancéreuse.

Cancer cutané et soleil. Rôle de la cholestérine. — L'influence de la cholestérine sur l'évolution du cancer est connue depuis les travaux de M. Roffo sur le cancer cutané et le soleil. Cet auteur a montré que les cancers de la peau sont localisés aux régions exposées aux radiations solaires; face, dos de la main; les plus fréquents sont ceux de la face; les tumeurs se développent dans les régions les plus saillantes, qui sont exposées, plus que les autres, au soleil. Ce cancer est encore plus fréquent chez l'homme que chez la femme (celle-ci protégeant la peau de sa face avec des pommades et des poudres); presque tous les cancers observés chez le sexe féminin l'étaient chez des paysannes où des femmes de qualité sociale très humble, ne prêtant aucun soin à la conservation de leur peau. Chez l'homme, les cancers cutanés apparaissent sur des individus qui, pour des raisons professionnelles, doivent rester exposés au soleil pendant toute la journée.

Ceux qui ont un cancer ont une peau blanche plus photosensible que les autres.

C'est entre 61 et 70 ans que l'on trouve le plus grand nombre des cas. Dans l'évolution des lésions, la peau prend un aspect particulier. La face, jusqu'au bord du chapeau et le dos des mains, jusqu'aux manches du veston ou de la chemise, présentent au début un érythème diffus, ensuite de nombreuses zones pigmentées; ces zones pigmentées deviennent plus prononcées et hyperkératosiques, puis elles s'ulcèrent et se cancérisent. Cet état comporte une *hypercholestérinie* des tissus exposés au soleil constituant le « *masque cholestérinique* » et les « *gants cholestériniques* ».

Les régions de la face les plus exposées au soleil sont celles où l'on observe le plus de cancers, ce sont en même temps les plus cholestériniques. Cette hypercholestérinie commence à se manifester avec la vie en plein soleil après l'âge de 3 ans. Au-dessous de 3 ans elle est peu considérable; chez le fœtus, elle n'existe pas. L'expérimentation sur l'animal a permis à M. Roffo de confirmer les observations faites sur l'homme; on constate une hypercholestérinie cutanée préalable au développement des tumeurs.

Pour M. Roffo, la cancérisation des cellules est en rapport avec un phénomène vital et nécessite, pour se produire, la présence de certaines substances sensibilisatrices fortement actives sous l'action solaire. La *cholestérinie* répond à cette exigence. Dès 1930, M. Roffo, avec M. Pilar, avait montré que sous l'influence de l'insolation ou de l'irradiation avec des rayons ultra-violets, la teneur en cholestérine de la peau est augmentée.

Un Japonais, M. Kawaguchi, était arrivé en même temps aux mêmes conclusions.

(MM. Bèclère, Roussy, Hartmann, rapport à l'Académie de Médecine, sur un travail de M. Roffo sur cancer cutané et soleil. Premier semestre 1934.)

Expérimentalement, M. E. Juster a vu une augmentation d'activité de néoplasme cutané après injection d'huile cholestérinée.

CORPS CANCERICIDES — THERAPEUTIQUE DU CANCER

La conclusion de tous les travaux que nous avons résumés est que « Le processus cancéreux serait l'aboutissant de perturbations cellulaires engendrées par des substances chimiques » (Juster et Caillaud). Cette intoxication chimique entraîne à partir d'un tissu normal ou, le plus souvent en clinique humaine, à partir d'un tissu déjà modifié, la formation d'un nouveau type de cellules ayant un métabolisme particulier assez voisin de celui des macrophages du sang.

Ainsi, le cancer n'apparaît plus comme une manifestation d'une force inconnue. La cellule cancéreuse doit ses caractères anatomiques et physiologiques à son métabolisme à type fermentatif.

Le cancer ne peut évoluer que s'il trouve un terrain local et humoral favorable à son développement. Enfin, il ne peut être engendré que par l'apport externe ou interne de substances chimiques cancérogènes.

De ces données, une directive thérapeutique s'impose : modifications de l'aptitude des tissus à la cancé-

risation (traitement des affections précancéreuses), modifications de l'humorisme anormal des cancéreux (acidification, augmentation du calcium, etc.), traitement des perturbations organiques des cancéreux, révélées par les examens de laboratoire (interférométrie, dosage des hormones, des sels biliaires, des pigments biliaires, de l'acide urique, etc.).

Enfin, un traitement est plus nécessaire que tout autre : c'est celui qui doit modifier la vie anormale de la cellule cancéreuse. Les agents physiques (électrothérapie, ionothérapie, cryothérapie, d'arsonvalisation et surtout radiothérapie et radiumthérapie) peuvent, par une technique précise, détruire cette vie cellulaire atypique.

Mais on a espéré trouver une substance chimique cancéricide agissant sur le tissu cancéreux, sans détruire les tissus sains. Sa recherche a donné lieu à des travaux nombreux.

Les données nouvelles peuvent nous guider dans la détermination de cette substance cancéricide, qui doit avoir certaines propriétés afin de pouvoir agir électivement et efficacement sur le tissu cancéreux.

D'abord, elle ne doit pas être toxique pour les organes essentiels de l'homme. Une substance trop toxique risque d'être mal supportée par les organismes affaiblis des cancéreux. Elle doit être plutôt une médication fortifiante. Elle doit augmenter le poids des cancéreux et relever leur mauvais état général. Elle doit avoir des propriétés hémostatiques. Le tissu cancéreux saigne facilement. Les hémorragies augmentent l'anémie des cancéreux. De plus, une substance hémostatique donnerait des facilités plus grandes dans le traitement local des

lésions cancéreuses, en empêchant les hémorragies dues aux injections. Inoffensif pour le tissu sain, le corps cancéricide doit agir par une lyse élective du tissu cancéreux. Son emploi ne doit pas être trop douloureux ou trop pénible. Il faut que le traitement puisse être supporté et accepté par les malades.

Nous allons passer en revue les différentes substances qui ont été essayées dans ce but :

LES SELS MINÉRAUX. — Nous ne parlerons pas du sélénium, du soufre, de l'iode, de l'uranium et du bismuth qui ont été employés avec des fortunes diverses.

Le chlorure de magnésium n'a d'action sur le cancer que par les modifications du Ph qu'il peut provoquer. Pour M. Delbet, les sels de magnésium ont une action frénatrice sur les cancers confirmés.

Le plomb, étudié par Blair-Bell dès 1922, a eu ses partisans, mais il est peu maniable pour être utilisé en thérapeutique. De plus, il n'est pas doué de propriétés spécifiques à l'égard du cancer.

L'arsenic est ou trop toxique ou inactif.

Le baryum est un médicament à effets paradoxaux. A côté des résultats intéressants (Th. de Mme le Dr J. Hoffmann, Paris, 1930), l'ionisation au baryum a donné des aggravations aux docteurs Juster et Caillau. J. Maisin et J. Pourbaix avaient démontré que le baryum possédait la propriété d'inhiber la croissance tumorale. Son action est générale, administré soit en ingestion ou injection. Les doses anti-néoplasiques sont inférieures aux doses toxiques. Les métaux administrés sous forme de chlorure sont moins inhibants que ceux administrés sous certaines formes organiques (gluconate et saccharate de

baryum); on note une action antinéoplasique nette tout en ignorant les processus par lesquels la cellule cancéreuse est atteinte. Cette action du baryum s'est montrée variable suivant les doses. A fortes doses ($1,8-10^4$), le chlorure de baryum inhibe la respiration des coupes de foie in vitro. Le gluconate et le saccharate de baryum ont un effet nul ou insignifiant. A faible dose ($1,8-10^6$), les trois sels de baryum ne paraissent pas influencer nettement la respiration de la cellule hépatique normale, à l'exception de la gluconate qui l'inhibe légèrement.

Les divers sels de baryum agissent différemment vis-à-vis des tissus cancéreux, à l'exception du chlorure qui, en général, à fortes doses, inhibe la respiration, les trois sels de baryum accélèrent, dans bien des cas, la respiration du tissu cancéreux.

Le lithium demande des doses énormes pour des résultats peu importants.

Les sels de manganèse ont paru les plus intéressants parmi les corps de la chimie minérale. MM. Juster et Caillau ont obtenu des cicatrisations, et même la guérison apparente de néoplasmes cutanés après une à trois séances de certains sels de manganèse. Ce corps peut être absorbé sans grand danger d'intoxication. Un malade en a même ingéré jusqu'à six et même huit grammes par jour sans aucun signe d'intolérance. Par contre, en injection intra-musculaire, il est très douloureux et produit des chocs fébriles (la température s'élevant à 40° quelquefois). Aussi ce corps a été très peu utilisé. L'hypo-sulfite de manganèse, en injection, s'est révélé encore plus toxique que le chlorure ou le carbonate de manganèse. Il a une action hémolytique.

Les rayons X, dont l'activité thérapeutique cancé-

ricide a été particulièrement étudiée, la chaleur, le froid, déterminent des réactions spéciales dans les tissus cancéreux. MM. Juster et Caillau ont observé notamment des guérisons apparentes d'épithéliomas baso-cellulaires après avoir projeté du chlorure d'éthyle sur la lésion.

Organothérapie. — C'est une méthode relativement ancienne puisque Brown-Sequard, dès 1862, a signalé les bons effets obtenus par les injections du suc testiculaire de lapin dans un cas inopérable de cancer de l'utérus. En 1918, Frédéric Page et Williams H. Bishop ont employé l'extrait de thyroïde, qui leur aurait donné un succès dans un carcinome du sein,

A la suite des travaux de Zondek et de Hartoch relatant les résultats favorables du traitement par le prolan de femmes atteintes de cancer inopérable, Januschke s'est livré aux essais suivants : il a traité avec de bons résultats une femme de 70 ans atteinte d'un cancer inopérable du sein en lui prescrivant une association médicamenteuse digitaline-caféine, plus des extraits testiculaires, puis ovariens. Sous l'action de ces divers médicaments, l'état de la malade se serait à tel point amélioré qu'elle serait devenue opérable. L'auteur a cherché, en outre, s'il n'existait pas un moyen pharmacodynamique capable d'enrayer la croissance cellulaire et de régénérer en même temps la fonction de l'organe, puisque la production néoplasique qui exalte la cystogénèse suspend le pouvoir sécréteur des épithéliomas glandulaires. C'est cette idée directrice qui l'a fait prescrire un extrait hypophysaire capable d'activer ou de régénérer la sécrétion lactée. L'iode lui a semblé jouer ce double rôle sédatif et excitant, c'est-à-dire amphotrope.

(Wiener Klinische Wochenschrift, t. XLVI, n° 8, 24 février 1933.)

Récemment, Blumenthal et Jacobs auraient obtenu des résultats encourageants dans l'emploi de l'organothérapie.

Venins. — Certains venins, analgésiques, hémostatiques, lysant la cellule néoplasique, méritent les espoirs qu'ils ont suscités. Le venin de cobra a été bien étudié par Calmette, Saenz et Costil. Ces auteurs, après avoir rappelé que la lysocithine de Delezenne et Fourneau, instantanément hémolytique pour tous les sangs, est une cytolyse qui détruit les leucocytes, les cellules épithéliales et les cellules de divers tissus et organes, démontrent que le venin de cobra, au contact de cellules cancéreuses, libère aux dépens de certains matériaux des humeurs ou des noyaux cellulaires, des produits immédiatement nocifs pour ces cellules.

Les expériences qu'ils rapportent montrent que « le venin de cobra injecté dans l'adénosarcome spontané ou greffé de la souris provoque la fonte du tissu adénosarcomateux et son élimination à l'extérieur ou sa résorption totale en 15 à 20 jours ».

Le professeur Billard, de Clermont, employa dès 1913 ce qu'il appelait « la macération de têtes de vipères » et montra que c'était un puissant diurétique interstitiel. Le hasard voulut que l'un des sujets auxquels le produit fut injecté fût un cancéreux inopérable. Le malade, qui avait des métastases ganglionnaires cervicales, vit celles-ci disparaître et ses douleurs s'atténuer dans une large mesure. La « macération de peaux de vipères » fut employée avec un égal succès. Ces études furent reprises par son élève Dodel et M. L. Pitou en

1929 et menèrent à la conclusion que la peau de vipère renfermait des corps particuliers qui étaient spécialement actifs; il s'agissait de lipoïdes facilement extractibles par une méthode simple. Ces préparations sont employées couramment à Clermont en injections sous-cutanées, indolores, sans incompatibilités ni contre-indications. La durée d'action est de 3 jours environ; les effets sont les suivants : 1° action diurétique intense; 2° disparition ou sédation des algies; 3° fonds de l'œdème entourant les formations néoplasiques et souvent régression de la tumeur permettant une opération facile; 4° arrêt apparent ou ralentissement de l'évolution des formations malignes; 5° fonte ganglionnaire constante; 6° destruction des toxines hémolytiques émises par la mass ecancéreuse avec reprise de l'état général et disparition de l'anémie.

Le minimum que l'on puisse obtenir est la sédation des algies et un arrêt momentané de l'évolution tumorale.

Cependant, pour M. Jacques Lavedan (communication à l'Académie de Médecine de Paris, séance du 5 février 1935), le venin de cobra est sans action sur l'évolution des tumeurs malignes de l'homme, même lorsqu'il est injecté directement dans la tumeur. Les examens histologiques, quand ils sont possibles, montrent que dans les cancers ainsi traités, la cellule néoplasique garde sa vitalité. Les injections de venin de cobra atténuent parfois les algies des cancéreux, mais cette action est essentiellement inconstante et irrégulière.

La cantharidine. — M. Raphaël Dubois a étudié l'action de la cantharidine sur certaines productions épithéliales pathologiques. Il a obtenu des succès par des

applications locales d'une solution de cantharidine sur des cors aux pieds, des durillons, etc.; de plus, il a réussi à détruire un cancroïde de l'avant-bras chez un vieillard.

Ce traitement a été essayé sur le cancer épithélial du goudron, obtenu expérimentalement chez le lapin, sur la peau de la face interne de l'oreille, par la méthode de Kotzareff.

Une application d'une solution de cantharidine à la dose de 10 centigr. en 10 gr. de chloroforme, fut faite tous les deux jours, à l'aide d'un pinceau; trois ou quatre applications successives ont suffi pour amener la nécrose et la disparition complète des nodules cancéreux.

Le traitement par la cantharidine est donc simple et rapide.

Les acides aminés. — Vlès et de Coulon ont montré qu'on peut, au moyen de certains acides aminés, réaliser des inhibitions de tumeurs épithéliales greffées sur la souris; déjà en 1929, ils avaient montré qu'une thérapeutique de cancer de goudron de la souris peut être réalisée avec les mêmes produits (dont la cystine est le principal) et fournir 60 % de régressions histologiques des tumeurs (dont 25 de disparitions complètes). L'efficacité de cette thérapeutique est renforcée en adjoignant aux acides aminés des éléments compensateurs de certaines déficiences, empruntés à la paroi du tube digestif ainsi qu'à certaines glandes endocrines; ainsi, quatre dixièmes des tumeurs spontanées expérimentées sur la souris ont disparu.

A partir de ces données théoriques et techniques, ils ont tenté quelques essais pour retrouver une action frénatrice équivalente chez l'homme.

Dans le service du professeur Gunsett, des malades, ayant traversé sans résultats appréciables toutes les thérapeutiques usuelles et arrivés à une période avancée de l'évolution de la maladie, ont pu être traités par les mêmes substances.

Les substances utilisées dans ces divers essais ont été ramenées à un mélange d'éléments provenant d'origines différentes: mélange Vlès-de Coulon; on a divisé les substances en quatre cachets indépendants et chaque malade a reçu en principe un groupe de quatre cachets toutes les 48 heures; les sujets ont été suivis par toute une série d'examens. Les cancers ulcérés, après lavage à la solution de Dakin diluée au tiers, recevaient des pansements externes secs avec la poudre d'acides aminés, qui a montré un pouvoir hémostatique et une action antiseptique relative.

Les premiers effets du traitement paraissent avoir consisté en une excitation locale, puis une nécrose plus ou moins brutale de l'ensemble, pouvant aller jusqu'à un véritable trou dans les tissus. A ces phases d'excitation et de destruction succède une phase de régénération apparente par début de cicatrisation. Le poids du malade commence alors à augmenter. Parmi les cas examinés on a assisté à quelques régressions importantes. MM. Vlès et Gunsett ont publié d'autre part trois cas de malades ayant subi le traitement par la technique Vlès-de Coulon à base d'acides aminés au centre anticancéreux et dans lesquels ils ont eu deux résultats encourageants. Un cas de sarcome fuso-cellulaire ayant régressé à la suite du traitement, de même qu'un cas de mélanosarcome du pied.

Dans le troisième cas, il s'agit d'un épithélioma atypique à dégénérescence amyloïde. Ici, le traitement n'a pas pu être appliqué avec sécurité, le malade n'étant pas revenu au service. On apprit sa mort un an après le début du traitement.

La chlorophylle. — Tout récemment (21 janvier 1935), MM. R. Dupont et G. Duhamel ont communiqué à l'Association française pour l'étude du cancer les résultats de leurs recherches sur la chlorophylle.

En injections intra-veineuses chez un certain nombre de cancéreux, le chlorophyllate de soude s'est montré capable d'agir « de façon remarquable » sur l'état général des malades et d'agir sur la douleur. Il semble que cette thérapeutique ait une action sur l'asthénie des cancéreux et permette l'emploi de doses élevées de radiations. L'action de la chlorophylle sur le cancer paraît plus aléatoire; dans deux cas cependant, les auteurs ont observé l'arrêt de l'évolution de récidives de cancer de sein après injections intra-humorales de chlorophylle.

Ainsi la chlorophylle semble plus un adjuvant du traitement qu'un destructeur du tissu néoplasique.

Action de certaines lécithines. — C'est en poursuivant des recherches sur des corps chimiques cancérigènes et cancéricides que M. Juster a été amené à l'étude de la bile totale et des différentes substances existant dans la bile; parmi ces substances la lécithine a paru avoir une activité thérapeutique particulière sur le cancer cutané expérimental et humain (dans tous les cas le diagnostic histologique de l'épithélioma avait été fait par M. Caillaud, chef de laboratoire du service de M. Louste, à Saint-Louis). MM. Juster, Caillaud et Huerre

ont commencé par expérimenter la bile dans le cancer provoqué par le goudron chez le lapin. Après des recherches sur les divers constituants de la bile, ils constatèrent l'action cancéricide de certaines lécithines (Juster et Huerre, Soc. de Biol., 14 avril 1934).

Les huiles lécithinées injectables ont été préparées avec de la lécithine pure de l'œuf, destinée à des usages pharmaceutiques. Les auteurs précités ont employé au début de ces recherches des huiles lécithinées obtenues avec des lécithines de préparation récente, qui donnaient des huiles peu colorées, et des lécithines de préparation plus ancienne qui donnaient des huiles colorées et plus visqueuses. Celles-ci leur ont donné les meilleurs résultats cliniques. Puis ils préparèrent des huiles avec de la lécithine préalablement irradiée par une lampe de quartz à vapeur de mercure pendant 2 heures et ensuite dissoute dans le chloroforme. La solution chloroformique un peu louche était ajoutée à l'huile et le tout maintenu au bain-marie bouillant, jusqu'à disparition totale du chloroforme. On obtient ainsi des huiles louches, contenant en suspension des éléments qui, par agitation de l'ampoule dans l'eau chaudé, se répartissent dans la masse qui est très visqueuse, mais cependant injectable.

Ils ont pu en injecter des doses très supérieures à celles qui sont indiquées par les auteurs classiques (2 à 3 cc. d'huile lécithinée à 0 gr. 05 par cc. chez l'homme). (*Journal de Médecine de Paris*, 4 octobre 1934.)

Ces huiles lécithinées sont nettement douées d'un pouvoir hémostatique. Après une biopsie, le sang s'arrête très rapidement à la suite d'une injection locale d'huile lécithinée.

Le résultat le plus intéressant de leurs recherches a été la constatation de l'action cancéricide des huiles lécithinées.

Après les premières injections locales, il se produit un œdème considérable qui, peu à peu, rétrocede. La difficulté est de bien imprégner la lésion néoplasique. Au début, le liquide s'échappe par les ulcérations ou pénètre très difficilement dans le bourrelet néoplasique. Aussi, le résultat est-il plus ou moins rapide suivant la lésion. Les épithéliomas spino-cellulaires ou du type intermédiaire de Darier sont plus sensibles à l'action des lécithines que les épithéliomas baso-cellulaires à stroma dense. Si l'imprégnation est facile (aux lèvres, aux joues) le résultat peut être rapide, en un à trois mois. Lorsque la lésion ne retient pas la solution médicamenteuse (au nez, par exemple), les auteurs ont dû, après la première solution utilisée, prolonger le traitement durant plusieurs mois. Avec une nouvelle préparation plus concentrée, ils ont cicatrisé un épithélioma baso-cellulaire de la tempe, long d'environ un cm. sur un demi cm., avec une seule injection. Mais dans ce cas, trois semaines après l'injection, il persistait un fort œdème des paupières. D'ordinaire, la cicatrice est d'aspect esthétique. Les cicatrices dépendent du processus de guérison. D'une manière schématique, ils ont constaté que la cicatrice plane et déprimée suit la lyse cellulaire, tandis que la cicatrice irrégulière et saillante est consécutive à une cicatrisation par coagulation et sclérose.

Les examens histologiques ont montré les faits suivants : les épithéliomas traités répondent aux types spino-cellulaires, baso-cellulaires ou intermédiaires.

Quelle que soit la variété histologique, le processus évolutif étudié au cours et après la cessation du traitement varie peu. Tantôt c'est un processus coagulant suivi d'une sclérose hypertrophique organisée. Tantôt c'est un processus protéolytique suivi de sclérose cicatricielle rétractile.

Le processus coagulant débute par une homogénéisation du tissu néoplasique, qui forme un bloc hyalin, ultérieurement fragmenté et disparaissant sans lyse apparente, sans formation de cellules géantes, tandis que s'organise un tissu conjonctif collagène peuplé de cellules inflammatoires. La sclérose est du type hypertrophique et laisse une cicatrice saillante.

Le processus protéolytique plus fréquemment observé débute par une vacuolisation du protoplasma des cellules tumorales qui fait très rapidement place à une lyse totale du tissu néoplasique et les cellules survivantes sont plongées dans une substance fluide d'aspect fibrineux, une sclérose atrophique, rétractile et riche en tissu élastique s'ensuit, laissant une cicatrice déprimée.

Le stroma conjonctif, qui a servi de support au tissu cancéreux, paraît, après traitement, doué d'une vitalité notablement accrue, accentuant encore l'effet curateur. Les préparations relatives aux cas traités montrent un processus de guérison beaucoup plus homogène et plus régulier que ceux qui succèdent aux procédés thérapeutiques classiques.

Ces constatations histologiques, confirmant les résultats cliniques, démontrent l'action cancéricide de certaines lécithines.

ESSAIS
DE TRAITEMENT INTERNE DU CANCER CUTANE
PAR LES PREPARATIONS LECITHINEES

A la suite des résultats obtenus par les injections locales dans les cancers cutanés, MM. Juster, Caillau et Huerre ont fait des essais de traitement interne par des préparations lécithinées.

Ils ont dû, afin de rendre leurs préparations plus solubles, irradier les lécithines en présence d'hématoporphyrine comme l'avaient fait MM. Fabre et Simonnet pour rendre les lécithines plus hémolytiques. Après des essais sur des animaux (souris, rats, lapins, chiens) pour rechercher la toxicité du produit, ils ont fait des essais de traitement interne du cancer expérimental chez le lapin cancérisé par le goudron.

Après avoir obtenu des résultats chez l'animal, ils ont appliqué ce traitement à l'homme et ils viennent de publier à la Société de Dermatologie l'observation suivante que nous reproduisons, en raison de son importance, in extenso :

FONTE D'UN NEOPLASME CUTANE
CHEZ UNE MALADE TRAITEE PAR INJECTIONS
INTRA-MUSCULAIRES DE PREPARATIONS
LECITHINEES

par MM. Juster, Caillau et Huerre.

« Le résultat thérapeutique obtenu chez la malade que nous avons l'honneur de présenter pour la deuxième fois à la Société de Dermatologie, mérite d'être signalé. Nous avons, en effet, observé la disparition d'un épi-

thélioma cutané, vérifié histologiquement, à la suite d'un traitement interne, sans la moindre thérapeutique locale.

« Madame R., âgée de 70 ans est adressée le 27 octobre 1934 à l'un de nous, par M. le docteur René G. Bloch, chirurgien-chef de la consultation de l'hôpital Saint-Louis, que nous remercions de l'intérêt qu'il nous a manifesté. Mme R., soignée à la consultation de chirurgie, pour un traumatisme du poignet, présente depuis deux mois une lésion de la joue droite, un peu plus grande qu'une pièce de 50 centimes, plus longue que large et surélevée d'environ deux millimètres. Au centre, il existe une ulcération que la malade affirme avoir faite elle-même avec une aiguille. Nous faisons à ce niveau une biopsie et nous envoyons la malade à la photographie. (Voir photographie n° 1.)

« Le résultat de la biopsie (5 novembre 1934) fut le suivant : épithélioma en évolution.

« Dans l'épiderme, on distingue des groupes de cellules jeunes atypiques, généralement réparties en foyers paucicellulaires. Quelques cellules s'orientent pour former des globes cornés. Stroma-réaction du type fibroblastique.

« Peu de mitoses.

« La maladie présente en outre sur le visage, des placards de kératose sénile. Un de ces placards, sur le côté droit du nez, évolue depuis trois ans, il saille fortement comme le montre la photographie.

« Rien de particulier à signaler chez cette malade. Elle a eu sept enfants. Quatre sont morts, soit dans leur jeune âge, soit de grippe, soit de bacillose. Les trois survivants sont bien portants.

« Nous instituons, chez cette malade, un traitement

interne. Trois-fois par semaine, nous lui injectons, par voie intra-musculaire (dans la fesse) des préparations lécithinées, d'abord alternativement d'émulsions et d'huiles lécithinées, hématorporphyrinées et irradiées, puis exclusivement d'huiles lécithinées hématorporphyrinées et irradiées.

« Dès le 11 novembre, nous notions une atténuation de la kératose sénile du côté droit du nez, un élargissement de la surface nécrosée du néoplasme et une diminution du bourrelet périphérique.

« Le 13 décembre, nous présentions cette malade à la Société, sa lésion néoplasique étant en voie de nécrose. Nous ajoutons à son sujet : « L'une d'elle, âgée de 70 ans, a vu s'atténuer et même disparaître des placards de kératose sénile. Son visage paraît rajeuni. »

« Le 8 janvier 1935, nous faisons une dernière injection intra-musculaire à cette malade. C'est la 23^e injection. La lésion néoplasique est devenue noirâtre, sauf dans son quart inférieur qui s'est détaché spontanément, laissant une cicatrice déprimée. La malade arrête alors son traitement, en raison d'une grippe qui la retient à la chambre jusqu'au 5 février.

« Nous constatons alors (5 février, voir photographie n° 2) une disparition de l'épithélioma de la joue. A sa place, existe une cicatrice déprimée, dont les bords à pic sur l'excavation sont assez irréguliers. La kératose sénile du nez s'est très atténuée. Enfin la malade, malgré la fatigue consécutive à la grippe, paraît rajeunie. L'excellente photographie, due à M. Maire, photographe de l'hôpital Saint-Louis, montre bien cette transformation.

« En résumé, nous avons observé la fonte, ou plus

exactement l'élimination d'un épithélioma spino-cellulaire, chez une malade ayant eu un traitement interne, par injection intra-musculaires de préparations lécithinées. Nous pouvons rattacher ce résultat à la thérapeutique qui a été faite chez cette malade. En effet, nous ne sommes pas habitués à voir des disparitions spontanées de cancers spino-cellulaires. De plus, cette élimination du néoplasme, s'est faite exactement comme dans nos essais de traitement du cancer expérimental du lapin. Nous avons fait disparaître chez le lapin des cancers cutanés, dus au goudron, à la suite d'injections intra-musculaires d'huiles lécithinées hématoporphyrinées irradiées. Nous avons assisté au même processus de nécrose noirâtre de la tumeur et à la même élimination, suivie de cicatrice déprimée.

« Nous avons eu, sans doute, la chance de traiter un spino-cellulaire, forme la plus sensible à l'action des huiles lécithinées. La tumeur était d'origine récente. Enfin, la fonte du néoplasme ne prouve la guérison définitive de la malade.

« Il est possible que la lésion végète à nouveau. Le fait s'est produit chez un de nos lapins, dont le traitement institué pour déterminer la dose active minima, avait été arrêté trop tôt. Nous avons refait à cet animal quelques injections intra-musculaires et la tumeur a disparue complètement.

« Qu'elle se produise chez l'animal ou chez l'homme, cette élimination sans traitement local, d'une tumeur cancéreuse de la peau, démontre qu'il existe des médications internes capables d'agir électivement sur les tissus cancéreux. Cette action thérapeutique générale confirme l'activité cancéricide locale de certaines lécithines

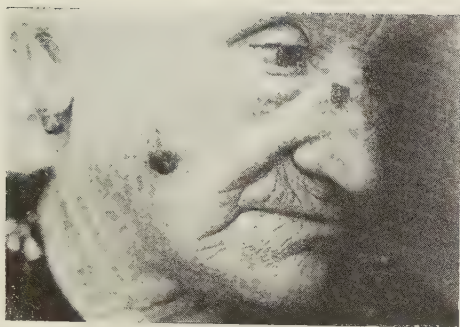


PHOTO N° 1

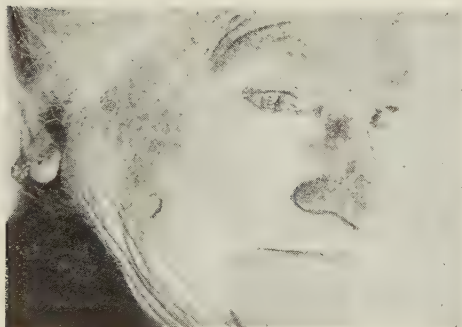


PHOTO N° 2

que nous avons signalée antérieurement. Nous pouvons donc conclure de nos recherches expérimentales et cliniques à la possibilité scientifique d'un traitement interne de la maladie cancéreuse. »

La conclusion de MM. Juster, Caillau et Huerre nous paraît d'une prudence raisonnable dans un tel sujet. Ce résultat thérapeutique doit être le point de départ de nouvelles recherches. Il s'appuie sur une observation scientifique rigoureuse et est basée sur des données étiologiques précises. Il permet de nous donner quelques espérances dans la thérapeutique interne de la maladie cancéreuse.

CONCLUSIONS

Dans ce travail nous avons étudié les différents corps chimiques pouvant avoir des actions cancérigènes ou cancéricides.

Les recherches chimiques récentes (Cook, Kennaway) ont montré que la cancérisation expérimentale était due à des carbures d'hydrogène qui existaient dans le goudron de houille. Ces carbures d'hydrogène ont la même constitution chimique (de type phénanthrène) que certains corps organiques : cholestérol, vitamine D, sels biliaires, folliculine. Avec certains de ces corps on a pu faire des carbures cancérigènes.

Ces corps organiques ont une influence sur la cancérisation (chlorestérol, Roffo ; Folliculine, Caillau et Juster, Lacassagne).

Le processus cancéreux serait l'aboutissant de perturbations cellulaires d'origine chimique (Juster et Caillau).

Une thérapeutique chimique peut être envisagée en partant de ces données étiologiques.

Nous avons passé en revue les différents corps chimiques qui avaient été proposés : sels minéraux, acides aminés, préparations organothérapeutiques, venins et plus particulièrement certaines lécithines.

L'action cancéricide de certaines lécithines, consta-

tée expérimentalement, est démontrée par la disparition de cancers humains après injections locales d'huiles lécithinées. Les préparations lécithinées, hématoporphyrinées et irradiées, ont pu faire disparaître par traitement interne, par injections intra-musculaires des cancers expérimentaux chez le lapin cancérisé par le goudron. Ce traitement interne par injections intra-musculaires a de plus provoqué la fonte et l'élimination d'un cancer spino-cellulaire de la face, sans l'adjonction d'aucun traitement externe (observation de MM. Juster, Caillaud et Huerre, Société de Dermatologie, février 1935).

Nous pouvons donc conclure à la possibilité d'une atteinte élective des lésions cancéreuses par des produits chimiques organiques.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
M. LOEPER.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BANG (J.). — Bullt. Ass. Fr. Etude Cancer, 1923, 12, 184
- BAYET (A.). — a) Bull. Acad. Méd. Belge, 1924.
b) C. R. Congrès de Strasbourg, 1923 II, 15.
c) Le Cancer, Bruxelles, 1923, I, 5.
- BAYET (A.) et SLOSSE. — a) Bullt. Acad. Méd. Belg. 1929, 29, 67.
b) C. R. Soc. Biol., 1919, 82, 114.
- BLNMENTHAL et JACOBS. — Congrès de Madrid, oct. 1933.
- BLOCH et WIDNER. — Arch. fur Derm. u. syph., 1928, 152, p. 529.
- BURROWS (H.). — a) Proc. Roy. Soc. London, 1932, B. III, 238-247.
b) Am. Jour. Cancer, 1933, 17, 1-6.
- CARREL (A.). — C. R. Soc. Biol, 1925, 93, 1083-1085.
- COOK (J. W.). — J. Chem. Soc., 1930, 1087-1095; 1931, 487-489; 489-499; 499-507; 2524-2528; 2529-2532; 3273-3279.
- COOK (J. W.). — Proc. Roy. Soc, London, 1932, B. III, 485-496.
- COOK (J. W.) et ALIAS. — Proc. Roy. Soc., London, 1933, B. 113, 273-277; 285-287.
COOK (J. W.) et DODDS (E. C.). — a) Nature, 1933, 131, 205 ; b) et HEWETT (C. L.), 1933, 131, 56.
- COOK (J. W.) et GALLEY (R. A. E.). — J. Chem. Soc., 1931, 2012-2018; 2524-2528; 2529-2532; 3273-3279.

- COOK (J. W.), HEWETT (C. L.) et HIEGER (I.). — J. Chem. Soc., 1933, 396-398; Nature, 1932, 130, 926.
- COOK (J. W.) et HEWETT (C. L.). — J. Chem. Soc., 1933, a) 398-405; b) 1098-1111.
- COOK (J. W.), HIEGER (I.), KENNAWAY (E. L.) et MAYNEORD (W. V.). — Proc. Roy. Soc., London, 1932, B III, 455.
- DE COULON (A.). — C. R. Soc. Biol., a) 1925, 93, 1369; b) 1927, 96, 650-652; c) 1928, 98, 997-999; 1928, 99, 865-867.
- DUBOIS (R.) et BALL (M. V.). — Bullt. Acad. Méd. Paris, 26 déc. 1933, p. 7971.
- DUCUING. — Précis de cancérologie.
- FIBIGER (J.) et BANG (F.). — Bull. Acad. Roy. Sci. et Lett., Danemark, 1921, 3, n° 4, 1-40.
- FOVEAU DE COURMELLES. — Soc. Path. comparée, 9 mai 1933 (Presse Médicale, 7 juin 1933, p. 913).
- FRUICIER (P.). — **La Clinique, juin 1934 (A.)**.
- HERMIGNY DE BRUCE, D'. — Agents réputés cancérigènes et terrain cancérisable, thèse de Lille, 1934.
- HIEGER (I.). — a) Biochem. J. 1930, 24, 505-511; b) J. Chem. Soc., 1933, 395-396.
- HOFFMANN (E.), SHRENS (E. T.) et ZURHELLE (E.). — Deut. Med. Woch, 1933, 49, 633-634.
- HUTCKINSON (J.). — a) Brit. Med. J. 1887, II, 1280; b) Trans. Path. Soc. London, 1888, 39, 352.
- ICHIKAWA (K.) et BAUM (S. M.). — Bull. Ass. Fr. Cancer, 1923, 12, n° 9.
- JAFFE (R.). — Centr. f. Poth. u. Path. Anat. 1921, 31, 57.
- JANOWITZ (F.). — Z. f. Krebsforsch., 1921, 18, 34-35.
- JUSTOR (E.). — a) Journ. Méd. Paris, 20 juillet 1933, p. 627; b) Journ. Méd. Paris, 1^{er} mars 1934; c) Journa. Méd. Paris, 3 mai 1934; d) Journ. Méd. Paris, 4 oct. 1934;

- e) Revue odontologique de France, 12 déc. 1934.
- JUSTER (E.). et CAILLAU. — Presse Médicale, 30 juin 1934.
- JUSTER (E.), CAILLAU et HUERRE. — a) Bull. Soc. Fr. de Dermat. et Syphiligraphie, 13 déc. 1934; b) Société Fr. Cancer, mars 1934.
- JUSTER (E.) et HUERRE. — a) C. R. Soc. Biol, 14 avril 1934; b) Société de Thérapeutique, 13 juin 1934.
- KATSUNUMA (S.). — Trans. Jap. Path. Soc., 1931, 21, 244.
- KENNAWAY (E. L.). — a) J. Ind. Hyg., 1934, 5, 462-488 ; b) Brit. Med. J., 1924, I, 554 ; c) J. Path. Bact., 1924, 27, 233-238 ; d) Brit. Med. J., 1925, II, 1-4 ; e) Bioch. J., 1930, 24, 505-511.
- KENNAWAY (E. L.) et HIEGER (I.). — Brit. Med. J., 1930, II, 1044-1046.
- KENNAWAY (E. L.) et SAMPSON (B.). — J. Path. Bact., 1928, 31, 609-612.
- LACASSAGNE (A.). — a) C. R. Soc. Biol., 21 octobre 1933 ; b) C. R. Soc. Biol., 4 novembre 1933.
- LEITCH (A.). — a) Brit. Med. J., 1922, II, 1104 ; b) Brit. Med. J., 1924, II, 941-943.
- LEITCH (A.) et KENNAWAY (E. L.). — Brit. Med. J., 1922, II, 1107-1108.
- LEVENBERGER (S. G.). — Beitz. Klin Chir., 1912, 80, 208-308.
- LICKINT (F.). — Z. f. Krebsforschung, 1929, 30, 488-508.
- MAISIN (J.). — Bull. Ass. Fr. Cancer, 1923, 12, 488-508.
- MAISIN (J.) et LIÉGEOIS (P.). — a) C. R. Soc. Biol, 30 sept. 1933, p. 536 ; b) C. R. Soc. Biol., 27 janvier 1934.
- MAISIN (J.) et POURBAIX (J.). — R. C. Soc. Biol, 30 sept. 1933, p. 538.
- MAISIN (J.), ROME (M.) et JACQUEMIN (L.). — C. R. Soc. Biol., 1926, 94, 769.

- MAISIN (J.), DESMEDT (P.) et JACQUEMIN (L.). — C. R. Soc. Biol., 1927, 96, 1056-1058.
- MURRAY (J. A.). — Lancet, 1923, II, 159.
- OBERLING (Ch.) et RAILEANU (C.). — Bull. Ass. Fr. Cancer, 1931, 20, 90.
- PARODI (V.). — Pathologica, 1922, 14, 457-460.
- PERICAUD (H.). — Néoplasmes, 1929, 8, 85-89.
- PICART (E.) et LADURON (H.). — C. R. Soc. Biol., 1934, t. 115, p. 1939 et t. 117, p. 838.
- POURBAIX (Y.). — a) C. R. Soc. Biol., 1933, 112, 1222-1225 et 115, 930-933; b) C. R. Soc. Biol., juillet 1934, 1738.
- ROBERTSON (T. B. et BURNETT (T. C.). — J. Cancer Res., 1918, 3, 75-91.
- ROFFO (A. H.). — Néoplasmes, 1932, 11, 77-89.
- ROFFO (A. H.) et THOMAS (A.). — La chimie du Cancer, Vigot, édit., 1934.
- ROUSSY (G.). — Le cancer.
- SANNIÉ (C.) et TRUHAUT (R.). — Bull. Ass. Fr. Et. Cancer, 15 janvier 1934.
- SIMÕES-RAPOSO (L.). — C. R. Soc. Biol., 1928, 98, 86 et 997.
- SOUTHAM (A. H.) et WILSON (S. R.). — Brit. Med. J., 1922, II, 971.
- TEUTSCHLANDER (O.). — Intern. Conf. on Cancer, London, 1928, 290.
- TRUFFI (M.). — Gior. Ital. Dermat. e sifil., 1924, 65, 553; 1925, 66, 302.
- TSURUMI (M.). — Ann. Inst. Pasteur 1916, 30, 346-356.
- TWORT (C.C.) et ING (H. R.). — Lancet 1928, I, 752.
- UMEHARA. — Trans. Jap. Soc. Path., Tokio, 1919.
- VELLUZ (L.). — Paris Médical 17 mars 1934.
- VLÈS et DE COULON. — Bull. Ac. de Médecine, Paris, 26 décembre 1933, p. 744.

VLÈS et GUNSETT. — Bull. Ac. de Médecine, Paris, 26 décembre 1933, p. 747.

VEIEL. — Arch. f. Dermat. u Syphil., 1927, 148, 142.

DE VRIES (H.). — Intern. Conf. Cancer, London, 1928, 290.

WHITE (A. W. M.). — J. Cancer. Res., 1927, II, 111-125.

WOOD (F. C.). — J. Am. Med. Ass., 1930, 94, 1641-1643.

WOOD (H. B.). — J. Cancer Res., 1929, 13, 97-102.

YAMAGIWA (K.) et OHNO. — Gann, 1918, 12.

Imprimerie Spéciale de la Librairie L. RODSTEIN. — Paris
